

А.В. Бондаренко, д. мед. н., професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Цитокиновий шторм при сепсисі та COVID-19

За матеріалами конференції

Коронавірусна хвороба охопила весь світ і призвела до масштабної пандемії. При тяжкому перебігу COVID-19 спостерігається надмірне запалення з підвищеним вмістом прозапальних цитокинів та хемокинів, що свідчить про розвиток синдрому вивільнення цитокинів, або цитокинового шторму. Синдром супроводжується порушенням коагуляції, надмірним окислювальним стресом, ураженням життєво важливих органів та дисфункцією імунної системи. Зазвичай ці прояви прогресують, що без адекватного терапевтичного втручання може призводити до розвитку поліорганної недостатності. Тому лікування пацієнтів із COVID-19 має ґрунтуватися як на стриманні розвитку цитокинового шторму, так і на модуляції імунної відповіді – підвищенні опірних властивостей організму для протидії інфекційному агенту.

Ключові слова: цитокиновий шторм, COVID-19, внутрішньовенний імуноглобулін.

На VIII Національному конгресі анестезіологів України, що відбувся 21-23 жовтня, було докладно висвітлене питання розвитку та шляхів купірування цитокинового шторму при коронавірусній хворобі в доповіді «Цитокиновий шторм при сепсисі та COVID-19» професора кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук Анастасії Валеріївни Бондаренко.

Доповідач зазначила, що імунна відповідь є складною реакцією організму, яка включає ряд послідовних взаємодій за участю різних ланок імунної системи. У перші 3-5 днів контакту із чужорідним мікроорганізмом активується неспецифічний, або вроджений, механізм імунної відповіді, що включає клітинну ланку: фагоцити (моноцити, макрофаги, нейтрофіли) та гуморальні фактори (система комплементу, інтерферон 1-го типу, лізоцим, пропердин та ін.). У цей період особливе значення має синтез та виділення інтерферону з метою обмеження поширення інфекційного агента, а також клітин первинної ланки з метою як стримання поширення, так і наступної презентації чужорідного антигена Т-лімфоцитам. Останні, у свою чергу, дають сигнал В-лімфоцитам, які відповідають за синтез антитіл. Реакції імунної відповіді з боку Т- і В-лімфоцитів із наступним синтезом антитіл п'яти класів є проявами специфічного, або набутого, імунітету. Сам процес відповіді неспецифічного імунітету, взаємодії між набутим та вродженим імунітетом і безпосереднє залучення специфічного імунітету триває від 3 до 5 днів, інколи – до 8 днів. Безпосередня взаємодія між ланками імунітету та імунними клітинами відбувається за рахунок цитокинів. Дані медіатори запалення ініціюють надходження імунних клітин у вогнище запалення з метою знищення збудника, а також забезпечують безпосередню клітинну взаємодію для координованої імунної відповіді.

При надмірному виділенні даних медіаторів розвивається цитокиновий шторм, що часто спостерігається при коронавірусній хворобі. Доповідач зауважила, що даний стан не є самостійним захворюванням, а включає сукупність станів, об'єднаних клінічними проявами запального процесу та поліорганної недостатності. При цій патології часто формується «порочне коло» запалення: цитокини активують імунні клітини, що, у свою чергу, сприяє більш активному синтезу запальних медіаторів (Edward M. et al., 2017). Уперше даний стан був описаний при сепсисі як дисфункція органів, що викликана нерегульованою реакцією організму на чужорідний мікроорганізм.

Умовно імунну відповідь можна розділити на три етапи: рання активація вродженого імунітету, проміжна ланка взаємодії між неспецифічним і специфічним імунітетом та стійка імунна відповідь за рахунок набутих механізмів дії Т- і В-лімфоцитів та синтезу антитіл. У незначного відсотка пацієнтів із різних причин (можуть бути зумовлені як внутрішніми особливостями організму, так і особливостями збудника, його антигенною структурою або великою кількістю інфікуючої дози, що спричиняє дизрегуляцію імунної відповіді) спостерігається виникнення цитокинового шторму. Порушення імунологічного балансу відзначається саме на етапі первинної ланки – відповіді вродженого імунітету або за неможливостічасного приднання набутого імунітету внаслідок застосування імуносупресивної терапії.

За даними клінічних спостережень, найчастіше цитокиновий шторм розвивається, починаючи з 8-ї доби й доходячи піку захворювання на 10-13-ту добу. Даний факт підтверджує гіпотезу про те, що у розвитку цитокинового шторму

при коронавірусній інфекції бере участь специфічний імунітет (Master Yi Yang et al., 2019). Натомість у ряді досліджень із вивчення причин тяжкого перебігу коронавірусної хвороби серед пацієнтів без коморбідної патології були виявлені порушення на етапі первинної ланки імунної відповіді: зокрема, встановлені вроджені помилки синтезу, активації чи дії інтерферону. У всіх пацієнтів із тяжкою клінічною картиною COVID-19 належним чином не спрацювала неспецифічна імунна відповідь. У частини пацієнтів були виявлені аутоантитіла до інтерферону 1-го типу (Zhang Q. et al., 2020). Наступне клінічне дослідження показало, що з віком відсоток людей, які мають такі аутоантитіла до інтерферону, зростає, що зумовлює збільшення частоти тяжкого перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів старшого віку (Bastard P. et al., 2021). Це також пояснює роль виділення та функції інтерферону на етапі первинної імунної відповіді з метою обмеження ураження великої кількості клітин.

З огляду на вищезазначене лікування цитокинового шторму має включати два підходи (Edward M. et al., 2017):

- лікування основного стану, що спричиняє дизрегуляцію імунної відповіді;
 - імуносупресивна/імунорегуляторна терапія – призначення глюкокортикоїдів, застосування цитоабляції, проведення антицитокинової терапії, використання внутрішньовенного імуноглобуліну у високих дозах.
- Важливу роль у менеджменті цитокинового шторму відіграє безпосереднє застосування внутрішньовенного імуноглобуліну. До основних механізмів лікувального впливу даного препарату відносяться (Galeotti C. et al., 2017):
- зв'язування мікробів та їхніх токсинів;
 - нейтралізація медіаторів запалення;
 - регуляція ідіотип-антиідіотипної взаємодії;
 - блокування ендогенних аутоантитіл;
 - опсонізація – активація Fc-рецепторів макрофагів;
 - регуляція активації системи комплементу;
 - блокування Fc-рецепторів на активованих ефекторних Т-лімфоцитах (насичення).

Блокування взаємодії між імунними клітинами, а також циркуляції антигенів до власних клітин є ключовою ланкою в розірванні «порочного кола» запалення при тяжкому перебігу коронавірусної хвороби. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну також зменшує загальну смертність пацієнтів із сепсисом. Діапазон терапевтичної дози препарату включає сумарно 1,5-2,0 г/кг протягом 4-5 днів.

В Україні внутрішньовенний імуноглобулін представлений препаратом Біовен (виробництво ТОВ «Біофарма Плазма»), який активно застосовується в комплексній терапії у пацієнтів із пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 (протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762), а також у якості замісної імунотерапії при лікуванні первинних та вторинних імунодефіцитних станів. Біовен є нативним імуноглобуліном G, який зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну та опсонофагоцитарну функції. Препарат також володіє неспецифічною активністю, що проявляється підвищенням резистентності організму.

Додатковим механізмом протидії розвитку цитокинового шторму при COVID-19 і застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну є те, що структура суперантигена SARS-CoV-2 має високу спорідненість до суперантигена стафілококового екзотоксину В, антитіла до яких містяться у високих дозах у препараті Біовен.

Тому безпосередній лікувальний ефект може бути зумовлений перехресною реакцією різних антитіл (Arditi M. et al., 2021).

Результати одного з найбільш масштабних клінічних досліджень із застосування внутрішньовенного імуноглобуліну за участю понад 300 пацієнтів показали зменшення показників 28-денної смертності в осіб із критичним перебігом коронавірусної хвороби, зменшення інтенсивності запальної реакції організму з наступним покращенням функціонування органів та показників крові. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну на ранній стадії захворювання (<7 днів) у високих дозах (>15 г/добу) продемонструвало значне зниження 60-денної смертності у пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 (Shao Z. et al., 2020).

Клінічний досвід використання внутрішньовенного імуноглобуліну у складі препарату Біовен в імуномодуючих дозах (високі добові дози – 0,8-1,0 г/кг протягом 2 діб, курсова доза – 1,6-2,0 г/кг) показав у хворих на тяжку пневмонію, що викликана SARS-CoV-2, високу клінічну ефективність. Зокрема, відзначалася нормалізація показників кисневої сатурації та абсолютної кількості лімфоцитів, які є одним із найбільш значущих прогностичних критеріїв захворювання. На підставі клінічних досліджень цей позитивний результат можна пояснити імуномодуючою дією високих доз препарату



А.В. Бондаренко

Біовен, що впливає на цитокиновий шторм як основний патогенетичний механізм тяжкого перебігу COVID-19 у хворих, але при цьому має більш помірний вплив на роботу імунної системи порівняно з імуносупресивною терапією.

Таким чином, патофізіологія тяжких випадків коронавірусної інфекції визначається інтенсивним запаленням, спричиненим інфікуванням та швидкою реплікацією вірусів in vivo. В організмі існують два механізми імунної відповіді: вроджений та набутий (адаптивний) імунітет. Вірус SARS-CoV-2 генерує багато факторів, які постійно викликають надмірну цитокинемію внаслідок активації реакції вродженого імунітету. Порушення регуляції вродженого імунітету призводить до прогресуючої надмірної секреції запальних цитокинів та хемокинів із наступним розвитком цитокинового шторму.

Використання внутрішньовенного імуноглобуліну є ефективним методом лікування у пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, оскільки цей препарат обмежує надлишковий синтез прозапальних цитокинів, запобігає поширенню інфекції на ранніх етапах імунної відповіді, а отже, й подальшому розвитку надмірного запального процесу.

Підготувала Катерина Пашинська





БІОВЕН

ПОРЯТУНОК ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 10% IV покоління




Важко з'ясувати для кожного застосування препарату БІОВЕН® Р. н. UA14526/01/02 Наказ МОЗ України № 610 від 21.06.2016.
Лікарська форма. Розчин для інфузії. **Діюча речовина.** Нативний полімер імуноглобуліну для внутрішньовенного введення. 1 мл препарату містить імунологічно активну білкову фракцію імуноглобуліну G – 0,1 г. **Фармакоперативна група.** Імуноглобуліни людини нормальний для внутрішньовенного введення. **Форма випуску.** По 1, 2, 5, 10, 25, 50 або 100 мл у пляшці або флаконі. **Показання.** Препарат застосовують для замісної імунотерапії у процесі лікування хвороби і втручання імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а також для лікування та профілактики захворювань, спричинених бактеріальною та вірусною інфекцією. **Препарат застосовують** дорослим пацієнтам. **Застосовують** при лікуванні: синдрому вродженого імунодефіциту, вторинного синдрому дефіциту антитіл, аутоімунних захворювань, трансплантатної хвороби мозку. **Протипоказання.** Порушення дозозмісту компонентів препарату. **Побічні реакції.** При використанні можливі побічні ефекти. **Місце застосування до застосування.** Уважно зберігати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. За умов зберігання при температурі не вище 25 °С термін придатності – 6 місяців. Після закінчення цього терміну препарат не можна поводити в холодильнику, його необхідно утилізувати. **Термін придатності.** 2 роки. Термін придатності за умов зберігання при температурі не вище 25°C – 6 місяців. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. Адреса: Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

Важко з'ясувати для кожного застосування препарату БІОВЕН МОНО® Р. н. UA14526/01/01 Наказ МОЗ України № 973 від 15.09.2016.
Лікарська форма. Розчин для інфузії. **Діюча речовина.** Нативний полімер імуноглобуліну для внутрішньовенного введення. 1 мл препарату містить імунологічно активну білкову фракцію імуноглобуліну G – 0,05. **Фармакоперативна група.** Імуноглобуліни людини нормальний для внутрішньовенного введення. **Форма випуску.** По 25, 50 або 100 мл у пляшці. **Показання.** Замісна терапія синдрому первинного імунодефіциту, синдрому вторинного імунодефіциту, імунодефіцитна хвороба. **Протипоказання.** Порушення дозозмісту компонентів препарату. **Побічні реакції.** При використанні можливі побічні ефекти. **Місце застосування до застосування.** Уважно зберігати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. Адреса: Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.
 Перед використанням ознайомитися з повною інструкцією.

Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити:
 1. Онлайн-форма: <http://www.biopharma.ua/karta-soodsobchenie-dlya-meditsinskikh-spedialistov.html>
 2. По телефону «шолодової гарної лінії» фармаконадгляд: +38 (044) 390-36-84
 Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.
 Повна інформація про лікарські засоби Біовен/Біовен моно міститься в інструкції для медичного застосування.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
 02680, м. Київ, вул. Миколи Аносова, 12, БЦ «Горизонт Парк», буд. 2, поверх 4
 Тел.: +38 (044) 277-36-10, факс: +38 (044) 275-60-24
www.biopharma.ua

