

УДК 616.9:578.834.1]-085+612.017.1

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.11.64.010

ДЕЗАДАПТАЦИЯ ПРИ COVID-19 ВСЛЕДСТВИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ

Скоробогатый Р.В

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк

Резюме. В статье рассмотрена проблема применения иммуносупрессивных препаратов в лечение COVID-19, влияние антицитокиновой терапии на систему организма стресс-адаптация. Возможные варианты дезадаптации нормальной физиологии стресса.

Ключевые слова: антицитокиновая терапия, «цитокиновый шторм», COVID-19

MALADAPTATION IN COVID-19 WITH THE USE OF ANTI-CYTOKINE THERAPY

Skorobogaty R.V.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky» DNR, Donetsk

Summary. The article considers the problem of the use of immunosuppressive drugs in the treatment of COVID-19, the effect of anti-cytokine therapy on the body's stress adaptation system. Possible variants of maladaptation of the normal physiology of stress.

Keywords: anti-cytokine therapy, «cytokine storm», COVID-19

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день нет определенной конкретики по поводу применения антицитокиновой терапии в терапии COVID-19. Побочные действия иммуносупрессивной терапии вызывают достаточно острые вопросы, на которые мы постарались ответить со стороны системы стресс-адаптация организма. Противоречивые результаты при использовании анти-IL-6 препаратов могут быть объяснены характеристиками и тяжестью клинического состояния включенных в исследование пациентов, что отражается в различиях в исходе и смертности в группе стандартного лечения. В платформенном испытании RECOVERY 28-дневная смертность составила 35%, а в платформенном испытании REMAP-CAP 28-дневная смертность составила 33% в группах стандартного ухода, в то время как смертность варьировалась от 2% до 20% в группах стандартного ухода в большинстве других клинических испытаний и составила 10% в группе стандартного ухода в COV-AID. При более низкой смертности, обусловленной более глу-

боким пониманием болезни и улучшением стандартов лечения, становится все труднее доказать положительный эффект. [5]

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести ретроспективное исследование применения антицитокиновой терапия в лечении COVID-19, анализ эффективности и связь со системой организма стресс-адаптация.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Отделение интенсивной терапии для взрослых (ОИТдВ) центральной городской больницы №1 г. Донецка. Все пациенты с подтвержденным COVID-19 при помощи ПЦР теста, возраст госпитализированных от 40 до 64 лет, у всех были абсолютные показания к госпитализации в реанимационное отделения по нормативам МЗ ДНР. Ретроспективное исследование в 16 больницах Бельгии (COV-AID) для оценки блокады IL-1 в сравнении с отсутствием блокады IL-1 и блокады IL-6 в сравнении с отсутствием блокады IL-6. Оценка эффективности проводилась независимо для обеих рандомизаций. Пациенты были старше 18

Оригинальные исследования

18 лет имели лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 с симптомами в период от 6 до 16 дней. Включенные пациенты в количестве 427 человек были распределены случайным образом с помощью рандомизации по блокам в соотношении 1:2 на Анакинру или отсутствие блокады IL-1. Одновременно пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на Илтуксимаб, Тоцилизумаб или отсутствие блокады ИЛ-6. Рандомизация и последующий сбор данных проводились с помощью веб-системы REDCap. В рамках исследования RECOVERY в период с сентября 2020 года по мая 2021 года 9785 пациентов были случайным образом распределены (1:1) либо в группу стандартного лечения, либо на стандартную терапию плюс однократную дозу коктейля в 8 г (Касиривимаб 4 г и Имдевивимаб 4 г) путем внутривенной инфузии (основная группа). Первичной конечной точкой была 28-дневная смертность, оцененная сначала среди пациентов без антител к SARS-CoV-2 при рандомизации (серонегативный), а затем среди всей популяции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Организм человека находится в состоянии динамического равновесия, гомеостаза. Стрессовая система активируется, когда гомеостаз оспаривается внешними или внутренними действиями, факторами стресса. Нормальное развитие и сохранение жизни и человеческого рода зависит от нормального функционирования стрессовой системы. На протяжении многих лет известно, что существует инфраструктура коммуникаций между центральной нервной и иммунной системой, однако только недавно удалось распознать, что существует физиологическая значимость взаимодействия этих систем.

Цитокины, синтезируемые и секретлируемые во время воспаления, могут стимулировать компоненты центрального стрессорного ответа, прежде всего в гипоталамо-гипофизарной системе. Цитокины специфически стимулируют гипоталамус и гипофиз, вызывая высвобождение кортиколиберина. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению кортикостероидов, которые являются важными иммунорегуляторами. В значимой степени, иммуносупрессивные качества глюкокортикостероидов

впоследствии эффективно тормозят иммунный ответ. Различные цитокины способны инициировать обратную связь, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2. У людей ИЛ-6 оказывает наиболее выраженную стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

В силу многих, до конца еще неясных причин, иммунная система не всегда способна поддерживать равновесие при развитии патологических процессов или быстро восстанавливаться после повреждений. В результате могут развиваться противоположные состояния: плохо поддающееся контролю системное воспаление (гиперергический ответ) или отсутствие адекватной воспалительной реакции (гипоергическая реакция) вплоть до иммунного паралича (анергия) [7]. Уже на протяжении нескольких лет известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит во время стресса от инфекционного заболевания, аутоиммунного воспалительного процесса и от случайной или оперативной травмы. Тем не менее, механизмы этой связи были выявлены только недавно. Три «провоспалительных цитокина» – ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 – вызывают стимуляцию к оживлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси по одному или в сочетании друг с другом. Когда симпатическая нервная система активируется, она вызывает системную секрецию ИЛ-6, который благодаря подавлению дальнейшего образования 2 других цитокинов, ФНО- α и ИЛ-1, и активации гипоталамо-гипофизарно-адреналиновой системы (ГГАС), принимает участие в стресс-индуцированном подавлении иммунных воспалительных реакций. Таким образом, на физиологическом уровне ось ГГАС и иммунная система функционируют вместе, создавая своеобразный баланс. Чрезмерная реакция ГГАС на воспалительные раздражители может имитировать состояние гиперкортизолемии и может привести к повышенной восприимчивости человека к инфекциям и новообразованиям.

С другой стороны, недостаточная реакция ГГАС на воспалительные раздражители может вызвать состояние глюкокортикоидной недостаточности и привести к повышенной восприимчивости к аутоиммунным/воспалительным заболеваниям.

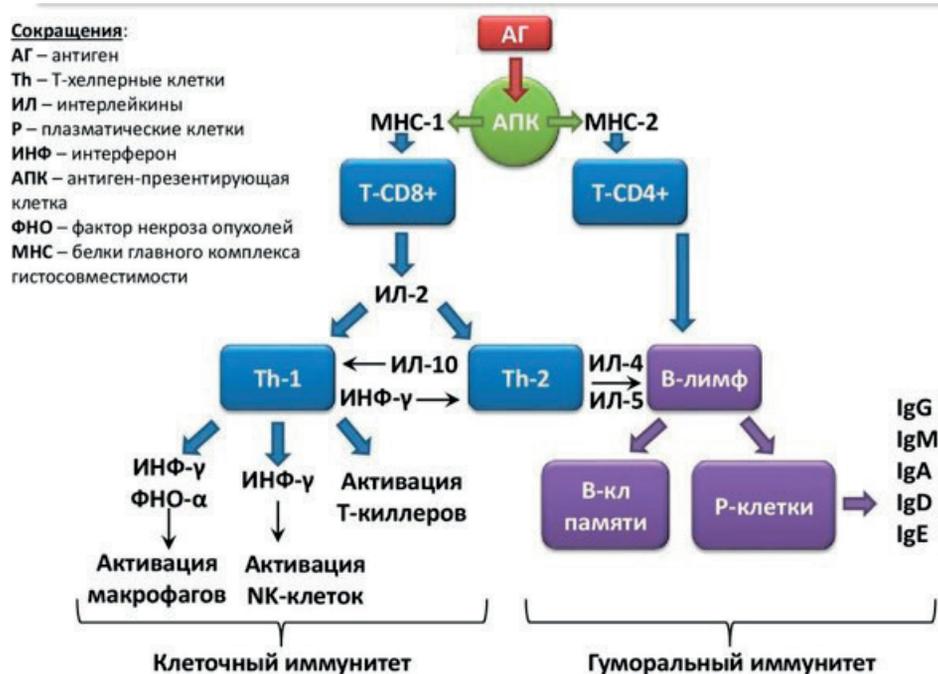


Рисунок 1. Упрощенная схема иммунного ответа

Если представить схематически нормальный иммунный ответ организма (Рис. 1). Следовательно, у здоровых людей умеренная стресс-реакция может вызывать стимуляцию активности иммунной системы, усиление неспецифической противоинфекционной защиты либо незначительное и быстро проходящее состояние сниженной иммунореактивности. Тяжелая и длительная стресс-реакция сопряжена с продолжительным угнетением иммунного ответа вплоть до развития иммунодефицитного состояния [1].

При дефектном иммунном ответе развивается третья фаза COVID-19 – «цитокиновый шторм». В легких продолжают накапливаться иммунные клетки что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и повреждением легких. Развивающийся «цитокиновый шторм» приводит к поражению других органов и, соответственно, полиорганной недостаточности. Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению. Неожиданное и быстрое ухудшение состояния пациентов с COVID-19 наблюдается, как правило, на 7–10-е сут болезни, проявляется лихорадкой и одышкой, повышением уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ,

сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ), ферритина), коагулопатией (повышение концентрации D-димера, ДВС) и цитолизом (повышение активности КФК, ЛДГ). У большинства пациентов с критической формой COVID-19 клинические и лабораторные параметры болезни коррелируют с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ФНО) и их рецепторов (в частности, растворимого ИЛ2-Rα) в сыворотке крови [2].

Показательное исследование проводилось в 16 больницах Бельгии (COV-AID). В исследовании не смогли показать, что IL-1 или IL-6 антагонизм путей сокращает время до клинических проявлений улучшение или улучшение поддерживающих конечных вводимый на ранних стадиях заболевания у пациентов с гипоксией и COVID-19. Не было отмечено увеличения в инфекционных нежелательных явлениях или других проблемах безопасности, связанные с применением Анакинры, Силтуксимаба или Тоцилизумаба. Пользы от блокады IL-1 с помощью Анакинры не наблюдалось у неинтубируемых пациентов COVID-19 с гипоксической дыхательной недостаточностью и высоким уровнем СРБ. Это возможно, что выбранная доза Анакинры была недостаточной, учитывая, что в обсервационных когортных исследованиях с более высокими дозами этого препарата сообщалось о более благоприятных эффектах. Интересно,

однако, что в РКИ (SAVE- MORE), опубликованном в 2021 году, в котором использовалась та же схема лечения Анакинрой, что и в COV-AID (подкожно, 100 мг один раз в день), сообщалось о впечатляющем 55% уменьшении смертности на 28-й день у пациентов с умеренным и тяжелым COVID-19, предварительно отобранных по высоким концентрациям растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы.

Таким образом, отбор пациентов может иметь решающее значение для выявления тех, кому лечение Анакинрой и Тоцилизумабом принесет пользу. Несмотря на большие ожидания, несколько испытаний, в которых использовались препараты против ИЛ-6 в COVID-19, не достигли первичной конечной точки, включая COV-AID.

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОУ ВПО ДонНМУ им. М. Горького провели ретроспективное исследование в курируемом отделении интенсивной терапии для взрослых (ОИТдВ) центральной городской больницы №1 г. Донецка. В нем почувствовали 10 пациентов с подтвержденным COVID-19 при помощи ПЦР теста, возраст госпитализированных от 40 до 64 лет, у всех пациентов были абсолютные показания к госпитализации в реанимационное отделение по нормативам МЗ ДНР. В исследовании оценка SOFA у большинства пациентов составляла 2-3 балла (7 госпитализированных соответствовали 3 баллам и 3 пациентов 2 баллам), тяжесть обуславливалась в первую очередь дыхательной недостаточностью.

Стандарт лечения пациентов с COVID-19 был переменным в ходе данного испытания и базировался на изменчивости симптоматической терапии, у 5 пациентов регистрировался сахарный диабет впервые выявленный, который купировался бигуанидами в частности Метформин (500 мг 2р/с), 3 пациента нуждались в больших дозах Инсулина (20-30 Ед п/к в сутки) для купирования повышения уровня сахара в крови. Ожирение 2-3 степени регистрировалось у 7 заболевших (70% от общего числа пациентов) Средняя продолжительность лечения в отделении реанимации 28,6 койко-дней. Госпитализация в ОИТдВ проводилась на 8-12 день от начала бо-

лезни, в «крайние сроки» возможно проводимой иммуносупрессивной терапии.

Абсолютное большинство (100%) госпитализированных имело показания для антицитокиновой терапии:

- SpO₂ 94-97% регистрировалось у 7 пациентов (70%). (3 заболевших (30%) с первого дня госпитализации находились на НИВЛ с SpO₂ 92-96%).

- 6N ≤ уровень СРБ <9N (уровень СРБ 100% пациентов был выше нормы от 8 до 38,6 раза, в абсолютных цифрах 40 мг/л-193 мг/л при норме до 5мг/л).

- Субфебрильная температура тела сопровождала на протяжении 3-6 дней всех госпитализированных пациентов (100%) в исследовании, в абсолютных цифрах от 37,30 – 37,80.

- 6 пациентов (60%) с относительной лейкопенией (3,0-3,5×10⁹ /л), 4 пациента (40%) с показателями от 1,0 до 3,0×10⁹ /л числа лейкоцитов.

- Абсолютное число лимфоцитов у 10 пациентов (100%) соответствовало - 1,0-7,0×10⁹/л.

Как видим из вышеперечисленного, все пациенты имели 2 и более критерия для начала антицитокиновой терапии, все вводимые иммуносупрессивные препараты были за счет бюджетных ассигнований и вводились согласно инструкциям к применению данного препарата. После введения никаких побочных реакций местного и генерализованного характера, описанных в инструкции, не наблюдалось. Используемые препараты: Далибра и Илсира.

Таким образом, все пациенты получили иммуносупрессивную терапию с 8 по 12 день заболевания, как представлено на (Рис.2). Илсиру п/к однократно в дозе 162 мг назначили 2 пациентам (20%), Илсиру п/к однократно в дозе 324 мг получили 5 госпитализированных пациентов (50%). Далибру применяли у 3 пациентов п/к однократно в дозе 80 мг соответственно. Объединённые статистические данные по пациентам представлены в таблице. При применении антицитокиновой терапии 28-дневная выживаемость составила 70%, 7 пациентов получили положительный эффект от проводимой иммуносупрессивной терапии и были выписаны на долечивания в профильные отделен-

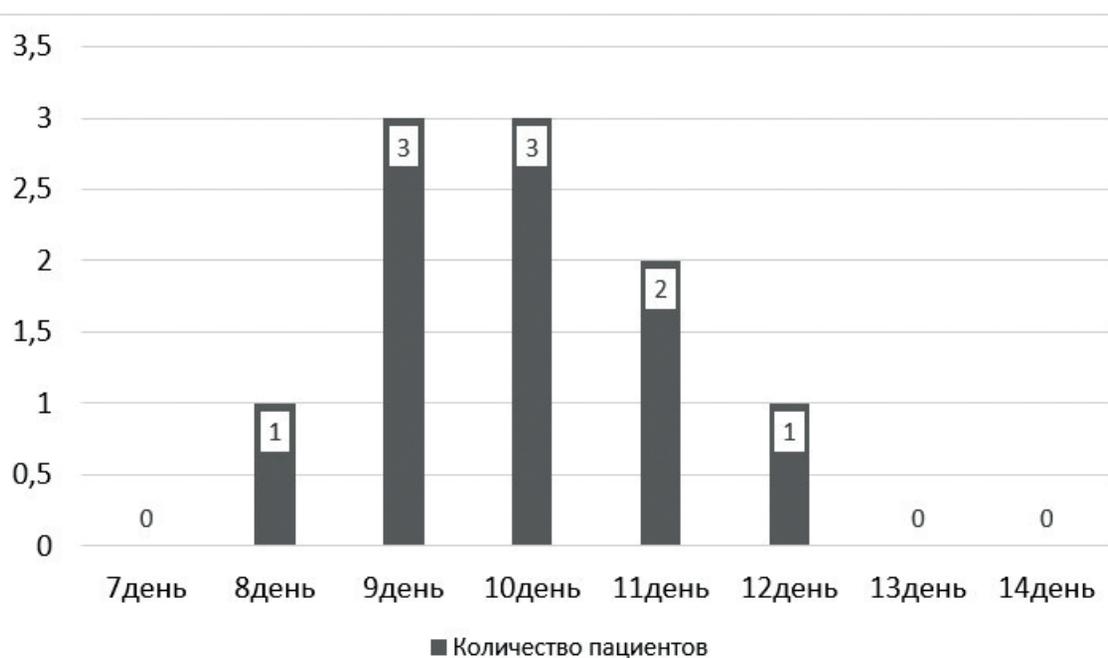


Рисунок 2. Количество пациентов получивших антицитокиновую терапию
день болезни

В

Таблица

Статистические данные по пациентам

Пациент	Пол	Возраст	Препарат	Дозировка	Исход
1.	женский	40	Илспра	162мг 1р/с (однократно)	выздоровление
2.	женский	46	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	выздоровление
3.	женский	53	Далибра	80мг 1р/с (однократно)	выздоровление
4.	женский	49	Далибра	80мг 1р/с (однократно)	выздоровление
5.	женский	57	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	летальный
6.	женский	56	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	летальный
7.	женский	60	Илспра	162мг 1р/с (однократно)	выздоровление
8.	мужской	59	Далибра	80мг 1р/с (однократно)	выздоровление
9.	мужской	64	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	летальный
10.	мужской	57	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	выздоровление

ния центральной городской больницы №1 г. Донецка. В 30 % случаев (3 пациента в абсолютных цифрах) применения данной терапия закончилась летальным исходом, пациенты в возрасте 56 лет, 57 лет и 64 года имеющие 3 бала по шкале SOFA при госпитализации в реанимационное отделение с большим количеством хронической патологии, сахарным диабетом и ожирением разной степени тяжести. Совместные усилия врачей и кафедральных работников не смогли справиться с нарастающей дыхательной и полиорганной недостаточностью. В большинстве случаев применения янус-киназа при лечении НКИ не соответствовало абсолютным показаниям заявленным во «Временным методическим рекомендациям. Профилактика, диагностика и лечения НКИ»:

- SpO₂ 94-97% одышка при физической нагрузке;

- 6N ≤ уровень СРБ <9N;
- температура тела ≥38°C в течение 3-5 дней;

- число лейкоцитов - 3,0-3,5×10⁹ /л;
- абсолютное число лимфоцитов - 1,0-1,5×10⁹ /л

И противопоказаниям:

- Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;

- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;

- Вирусный гепатит В;

- Сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом;

- Нейтропения составляет <0,5×10⁹ /л

- Тромбоцитопения <50×10⁹ /л. [6]

Иммunosупрессивная терапия для лечения COVID-19 инфекции применялась рутинно, без весомых показаний и достаточно поздние сроки заболевания уже в активную фазу дефектного иммунного ответа, так называемого «цитокинового шторма». Препараты, направленные на ИЛ-1 или ИЛ-6, не сокращали время до клинического улучшения у пациентов с COVID-19, гипоксической дыхательной недостаточностью, низким баллом SOFA и низким исходным риском смертности. Большая часть пациентов госпитализируется в реанимационное отделение на 10-14 день болезни и применение в терапии януз-киназа не приводит к увеличению выживаемости, поскольку блокирование цитокинов повышает риск бактериальной и грибковой инфекции. Из инструкции применения препаратов «Иммunosупрессоры-лекарственные вещества, оказывающие угнетающее действие на патологически активированную иммунную систему. Наиболее часто применяются для терапии аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии».

ВЫВОДЫ

За все время пандемии НКИ, применение иммуносупрессивных препаратов в терапии вирусного сепсиса, вызванного инфекцией SARS-CoV-2 подрывало функционирование стресс-систем и без того ослабленного организма и приводило к дезадаптации нормальной физиологии стресса, о которой было сказано выше.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Городник Г.А., Мустафин Т.А. и соавт. Адаптационная анестезиология и реаниматология (под редакцией Игнатенко Г.А., Ремизова О.А.). – Донецк: изд-во 2020. – 398 с.
2. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>
3. Bonaventura, A. et al. Targeting GM-CSF in Covid-19 pneumonia: rationale and strategies, Front. Immunol. 11 1625(2020). DOI: 10.3389/fimmu.2020.01625.

4. Siddiqi H.K. Mehra, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical therapeutic staging proposal. J. Heart Lung Transpl. 39, 405-407(2020). DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
5. Скоробогатый Р.В. Антицитокиновая терапия при covid-19 с признаками синдрома высвобождения цитокинов (COV-AID). Научно-практический журнал «Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний» №1(3) 2022; 50-60 с.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 15. 2022; 45-46 с.
7. Blalock JE. Молекулярные основы двунаправленной связи между иммунной и нейроэндокринной системами. Physiol Rev 1989;69:1-32

REFERENCES

1. Kolesnikov A.N., Slepushkin V.D., Gorodnik G.A., Mustafin T.A. i soavt. Adaptacionnaya anesteziologiya i reanimatologiya (pod redakciej Ignatenko G.A., Remizova O.A.). – Doneck: izd-vo 2020. – 398 s. (in Russian).
2. Alekseeva E.I., Tepaev R.F., Shil'krot I.YU., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Kriulin I.A. COVID-19-inducirovannyj «citokinovyj shtorm» – osobaya forma sindroma aktivacii makrofagov. Vestnik RAMN. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>. (in Russian).
3. Bonaventura, A. et al. Targeting GM-CSF in Covid-19 pneumonia: rationale and strategies, Front. Immunol. 11 1625(2020)
4. Siddiqi H.K. Mehra, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical therapeutic staging proposal. J. Heart Lung Transpl. 39, 405-407(2020)
5. Skorobogatyj R.V. Anticitokinovaya terapiya pri covid-19 s priznakami sindroma vysvobozhdeniya citokinov (COV-AID). Nauchno-prakticheskij zhurnal «Voennaya i takticheskaya medicina, medicina neotlozhnykh sostoyaniJ» №1(3) 2022; 50-60

s. (in Russian).

6. Vremennye metodicheskie rekomendacii.

Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19).

Ministerstvo zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii. Versiya 15. 2022; 45-46s. (in Russian).

7. Blalock JE. Molekulyarnye osnovy dvunapravlennoj svyazi mezhduraznozhnykh i nevroendokrinnymi sistemami. Phisiol Rev 1989;69:1-32. (in Russian).

Сведения об авторах:

Скоробогатый Руслан Владиславович
- ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького»;
ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.
- E-mail - skorobogatyy2022@bk.ru
- Телефон: +7-949-351-74-88