

Пятница, 14 Август 2020

Применение рекомбинантного интерлейкина-2 при заболеваниях легких, ассоциированных с COVID-19



Одним из тяжелых осложнений COVID-19 является пневмония. О ее патогенетических механизмах развития и методах терапии в интервью нашему корреспонденту рассказала Гизингер Оксана Анатольевна, профессор кафедры иммунологии и аллергологии Медицинского института Российского Университета

Дружбы Народов (РУДН, Москва, Россия).

- Оксана Анатольевна, насколько актуален в наше время разговор о заболеваниях лёгких в мире?

- Актуальность разговора об эпидемиологии пневмоний имеет длительную историю. По данным ВОЗ, пневмония входит в десятку самых распространённых причин смертности и занимает в этом списке 4-е место после сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, травм и отравлений [1]. В среднем смертность от пневмоний составляет около 1-3%, а у людей старше 60 лет, имеющих хронические и иммунозависимые заболевания, она увеличивается до 30%. Не менее 70% случаев внебольничных пневмоний приходится на людей трудоспособного возраста, социально активных, что делает представленные статистические данные еще более удручающими. В итоге врачи и общество в целом получают острейшую медико-социальную проблему [2].

- В чем особенность патогенеза заболеваний легких, ассоциированных с коронавирусной инфекцией COVID-19?

- Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, в условиях пандемии продолжает набирать силу. Независимо от экономического развития или возможностей в оказании медицинской помощи, страны мира испытывают значительные сложности в контроле над распространением и лечением данной патологии инфекции. Это связано с тем, что ни один из фармпрепаратов еще не продемонстрировал свою безопасность и эффективность для лечения пациентов с COVID-19 [3].

Пациенты с COVID-19 нуждаются в оказании медицинской помощи. В такой ситуации первоочередным является вопрос: на какие

патогенетические механизмы следует ориентироваться врачам, оказывая помощь данной категории пациентов? Ответ состоит в следующем. В первую очередь нужно согласовывать свои действия с известными на сегодняшний день фактами и механизмами тех патогенетических процессов, которые протекают в организме больного. Так, после связывания с рецептором вирус SARS-CoV-2 попадает в клетки, где сталкивается с врожденным иммунным ответом. Для продуктивного заражения нового хозяина SARS-CoV-2 должен быть способен подавлять или уклоняться от передачи сигналов врожденного иммунитета [4]. Реакция иммунной системы человека на вирусную инфекцию путем воспаления и усиления противовирусной активности имеет решающее значение для ингибирования репликации и распространения вируса. Но мы знаем, что выраженный иммунный ответ вместе с литическим воздействием вируса на клетки приведет к прогрессированию патогенетических изменений [5]. Проведенные исследования указывают на важную роль CD4 и CD8 лимфоцитов в развитии и течении пневмонии при COVID-19 и наличии лимфопений при пневмонии, вызванной COVID-19 [6]. Неконтролируемая продукция воспалительных цитокинов способствует острому повреждению легких и развитию острого респираторного дистресс-синдрома (далее - ОРДС) [7].

Снижение экспрессии рецепторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ-2) в сосудистой стенке способствует развитию эндотелиальной дисфункции и воспалению, особенно при таких сопутствующих заболеваниях, как атеросклероз и диабет [8]. При развитии эндотелиальной дисфункции происходит нарушение баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов: эндотелий начинает работать в пользу уменьшения вазодилатации, а также провоцирует развитие воспалительных процессов и тромбообразование. Особенности патогенеза обуславливают комплексный подход к лечению пациентов с коронавирусной инфекцией. Исходя из того, что на данный момент нет абсолютной уверенности в эффективности того или иного метода этиотропной терапии, доказавшего свою высокую эффективность, подходы к лечению пациентов с COVID-19 должны включать в себя патогенетическую, симптоматическую и заместительную терапию [9].

- Расскажите о цитокиновом дисбалансе и роли интерлейкина-2 в патогенезе пневмоний с позиций доказательной медицины?

- Роль цитокинового дисбаланса, а это деструктивные изменения на фоне гиперпродукции, а также нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе пневмонии, ассоциированной с COVID-19, подтверждена результатами исследований во всем мире.

В условиях дисфункций иммунной системы, возникающих при воздействии патогенов с повышенной вирулентностью, генерализации инфекции в ослабленном организме, при опасности хронизации процесса, продукции эндогенного интерлейкина-2 может оказаться недостаточно. Вводимый с целью заместительной терапии

рекомбинантный интерлейкина-2 (Ронколейкин[®]) компенсирует проявления иммунной недостаточности.

Необходимо обратить внимание на способность ИЛ-2 выступать в качестве регуляторного цитокина, восстанавливая нарушенные взаимоотношения между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток и баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Оптимизируя иммунный ответ на инфекционный патоген, интерлейкин-2 ограничивает такие нежелательные проявления инфекционного процесса, как гипер- и аутосенсбилизацию.

Исследования, доказывающие эффективность рекомбинантного ИЛ-2, подтверждены с позиций доказательной медицины. Доказательная медицина представляет для науки и практики только те подходы и алгоритмы, эффективность которых подтверждена в клинических исследованиях с использованием методов медицинской статистики. Это строгие правила, но именно их соблюдение обеспечивает прогнозируемый результат лечения, позволяет избежать осложнений, рецидивов или хронизации заболевания.

В отношении эффективности рекомбинантного ИЛ-2 в составе комплексного лечения пневмонии тяжёлого течения у взрослых представлена доказательная база с участием суммарно 2150 пациентов. Исследования были проведены в крупнейших медицинских центрах РФ. Среди них:

- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;
- Читинская государственная медицинская академия, г. Чита;
- Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск;
- Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово;
- Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары;
- Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа;
- Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск;
- Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток;
- Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, г. Новокузнецк;
- НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения (Владивостокский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН), г. Благовещенск;
- НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск;
- Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва;
- 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского, Москва;
- 33 Городская клиническая больница им. А.А. Остроумова, Москва;
- Медицинское Управление Тыла ГУВД СПб и ЛО, Санкт-Петербург;
- Военно-морской клинический госпиталь ТОФ, г. Владивосток;
- 19 Военный госпиталь РВСН, г. Саратов;
- 1602 военный клинический госпиталь, г. Знаменск Астраханской области;
- 1602 военный клинический госпиталь МО РФ, г. Ростов-на-Дону;

- 1458 военный клинический госпиталь СКВО, г. Моздок;
- 301 окружной военный клинический госпиталь Восточного военного округа, г. Хабаровск;
- Больница скорой медицинской помощи, г. Липецк;
- Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

- Как давно изучается клинико-иммунологическая эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 в терапии тяжелых форм внебольничной пневмонии и какова эффективность применения рекомбинантных аналогов эндогенного интерлейкина-2?

- Со времени регистрации рекомбинантного интерлейкина-2 в 1995 году в Российской Федерации, результаты многочисленных исследований, проведенных в РФ и за ее пределами, подтвердили его клиническую и иммунологическую эффективность. Доказано, что под влиянием рекомбинантного интерлейкина-2 человека (рИЛ-2) нормализуется соотношение субпопуляций иммуноцитов за счёт стимуляции клональной пролиферации Т- и В-клеток. Рекомбинантный ИЛ-2 нормализует функциональную активность иммунокомпетентных клеток: восстанавливает функционально-метаболический статус фагоцитов, антиген-презентирующих клеток, усиливает синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов [10]

Для понимания возможностей препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека рассмотрим подробнее результаты клинических исследований. В Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург) рекомбинантный интерлейкина-2 человека применяли в комплексном лечении тяжёлых форм внебольничной пневмонии [11]. Итоги проведенного исследования показали, что использование рекомбинантного интерлейкина-2 человека в комплексном лечении больных с тяжёлым течением пневмонии приводит к значительному улучшению состояния. Статистически доказано более быстрое, чем при обычной терапии, исчезновение симптомов интоксикации, снижение температуры тела, частоты дыхания, артериального давления, показателей общего анализа крови, показателей аускультации лёгких, рентгенологических признаков разрешения патологического процесса в легких

В Чувашском государственном университете с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 человека пролечены пациенты с внебольничной пневмонией различной этиологии и проведена оценка эффективности его применения терапии в составе комплексного лечения [12]. Проанализировав результаты, врачи и ученые пришли к выводу, что на фоне терапии рекомбинантным интерлейкином-2 человека у 73,9% больных исчезали симптомы интоксикации к 3-5 дню (против 39% в контроле), достоверно быстрее нормализовалась температура тела – $5,2 \pm 0,2$ дней против $8,7 \pm 0,4$ дней в контроле. У больных основной группы уже после 1-ой инъекции рекомбинантного интерлейкина-2 человека уменьшались проявления дыхательной недостаточности,

физикальные данные также имели положительную динамику, одновременно быстрее регрессировали и острофазовые показатели крови. Включение рекомбинантного интерлейкина-2 человека в комплексное лечение тяжёлой внебольничной пневмонии позволило снизить сроки стационарного лечения на 3,2 койко-дня и в 2 раза летальность с 26% (стандартная терапия) до 13% (использование рекомбинантного интерлейкина-2 человека). Поскольку препарат влияет на работу иммунной системы, то интересен иммунологический эффект комплексной терапии пневмоний.

Клинический эффект сочетался с улучшением, а в ряде случаев восстановлением до нормы, ранее изменённых иммунологических показателей. Это выражалось в увеличении Т-лимфоцитов с восстановлением их функционального статуса.

- Можно ли применять рекомбинантный интерлейкин-2 при заболеваниях легких, ассоциированных с COVID-19?

- На основании анализа научных исследований, опубликованных в последние месяцы, можно говорить о важных заключениях относительно тактики ведения больных с COVID-19.

Определяющим в патогенезе развития пневмонии, этиологическим агентом которой является SARS-CoV-2, является цитокиновый шторм, сопровождаемый нарушением дифференцировки зрелых Т-лимфоцитов, снижении уровня В-лимфоцитов, неконтролируемое воспаление, которое приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции с диффузным микротромбозом и развитием полиорганной недостаточности. Респираторные нарушения проявляются интерстициальной двухсторонней пневмонией и нетипичным ОРДС.

Доказанная клинико-иммунологическая эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии тяжелых форм внебольничных пневмоний делает его перспективным препаратом для лечения данной патологии, и даже в Renmin Hospital of Wuhan University в г. Ухань начаты исследования по эффективности ИЛ-2 при COVID-19. Исследование называется «Clinical Trial for Recombinant Human Interleukin-2 in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia», начато 24 февраля 2020 года под номером ChiCTR2000030167. Интересны наблюдения фтизиопульмологов при лечении фиброзно-кавернозного туберкулеза, при котором защитный процесс организма, направленный на ограничение очагов воспаления (фибриллогенез) переходит в патологический и заканчивается фиброзом. На фоне терапии ИЛ-2 существенность снижалась как распространенность воспаления, так и пневмофиброзирование (частота выявления тотального интерстициального фиброза уменьшалась до 22%+13,1 в группе с ИЛ-2 против 83,3+15,3% в группе контроля (13)).

Литература

1. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13 March 2020. World Health Organisation

2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020 May; 109:1024332].
3. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331640/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Off_label_use-2020.1-eng.pdf, режим доступа 17.07.2020, 23.25].
4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Lancet. 2020 15 -21 February; 395(10223): 497-506
5. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? J Med Virol. 2020; 10: 1002]
6. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. (15 June 2018). "Cytokine release syndrome". J Immunotherapy Cancer. 6 (1): 56
7. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. Sun X. et al. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Apr 25; S1359-6101(20)30048-4].
8. Andrew M. South, Debra I. Diz, and Mark C. Chappell COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences Am J Physiol Heart Circ Physiol, published April 13, 2020
9. Кобеляцкий Ю. Ю. Обзор международных рекомендаций по нутритивной поддержке у больных с covid-19, находящихся в отделении интенсивной терапии // Медицина неотложных состояний. – 2020. – Т. 16. – №. 2.
10. Мусалимова Г.Г. Внебольничные пневмонии (этиология, патогенез, диагностика и лечение). Пособие для врачей. Под общей ред. А.Г. Чучалина. / Г.Г. Мусалимова, Л.М. Карзакова, В.Н. Саперов // Санкт-Петербург: Издательский дом «Новости правопорядка», 2006. – 60 с.
11. Юрлов С.Л. Клинико-иммунологические особенности тяжёлых форм пневмоний, возможности коррекции иммунологических нарушений Ронколейкином и телеметрический контроль эффективности лечения. / С.Л. Юрлов // Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2002. – 20 с.
12. Мусалимова Г.Г. Внебольничные пневмонии (этиология, патогенез, диагностика и лечение). Пособие для врачей. Под общей ред. А.Г. Чучалина. / Г.Г. Мусалимова, Л.М. Карзакова, В.Н. Саперов // Санкт-Петербург: Издательский дом «Новости правопорядка», 2006. – 60 с.
13. Елькин А.В. Комплексное лечение прогрессирующего туберкулёза лёгких с применением Ронколейкина^а. / А.В. Елькин, Б.Е. Кноринг, Л.А. Иванова, Т.С. Басек, Т.М. Виноградова, Н.В. Заболотных, Л.И. Арчакова, М.В. Павлова - СПб.: изд. С.-Петербур. ун-та, 2002. – 103 с.

Просмотров **2257** раз

Твитнуть

Like [Sign Up](#) to see what your friends like.

