

О.Ю. Сорокіна, д.м.н., професор, завідувачка кафедри медицини катастроф і військової медицини
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Можливості використання внутрішньовенного імуноглобуліну людини для лікування пневмонії тяжкого ступеня, пов'язаної з COVID-19



О.Ю. Сорокіна

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) дала офіційну назву хворобі, спричиненій новим типом коронавірусу SARS-CoV-2, що був уперше зареєстрований у Китаї, – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Кодування за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду поки що не визначено. На сьогодні ВОЗ оголошена пандемія COVID-19 [1].

Виокремлюють такі ступені тяжкості захворювання [2]:

- легкий – клінічні симптоми легкі, пневмонія відсутня клінічно та на рентгенограмі;
- середній – лихоманка, респіраторні симптоми, на рентгенограмі можлива пневмонія;
- тяжкий – частота дихання ≥ 30 /хв, сатурація $\leq 93\%$ у стані спокою, індекс оксигенації < 100 , прогресування інфільтратів на рентгенограмі $> 50\%$ за 24-48 год;
- критичний – будь-яка з ознак: гостра дихальна недостатність, що потребує механічної підтримки, септичний шок, поліорганна дисфункція.

Небезпека нового збудника полягає в тому, що він має високу контагіозність, передається повітряно-крапельним шляхом і часто зумовлює летальні випадки в літніх людей, а також у тих, у кого є коморбідна патологія. До факторів ризику належать серцево-судинні, онкологічні захворювання, імунодефіцит, астма та цукровий діабет.

Клінічні синдроми, пов'язані з COVID-19, чітко окреслені в Наказі МОЗ України від 28.03.2020 № 722 [3], де виділяють такі клінічні варіанти перебігу: пневмонія легкого (за відсутності ознак дихальної недостатності) й тяжкого ступенів (з ознаками дихальної недостатності), гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, септичний шок.

Системи охорони здоров'я загалом та окремі клініцисти розробляють універсальну основу для визначення поетапного прогресування COVID-19 із метою проведення цільової терапії, котра може врятувати життя, та подальшого її дослідження. Визначено, що в 5% хворих на COVID-19 спостерігаються дихальна недостатність, септичний шок і поліорганна дисфункція, що призводить до летального наслідку в половині таких випадків. Отже, саме в цих пацієнтів проведення заходів із врятування життя може бути найдоречнішим. Н.К. Siddiqi та M.R. Mehra (2020) пропонують використовувати класифікацію, за якою виокремлюють три ступені тяжкості COVID-19, що відповідають реакції на терапію й чітким клінічним результатам [4]. Залежно від фази вірусної відповіді чи запальної відповіді організму хазяїна виділяють три стадії захворювання:

- I стадія (легка) – рання фаза інфікування. Здебільшого включає інкубаційний період, пов'язаний із легкими та часто неспецифічними симптомами, такими як нездужання, лихоманка й сухий кашель. У цей період SARS-CoV-2 розмножується та встановлює місце проживання в організмі хазяїна, зосереджуючись головним чином на дихальній системі [4]. SARS-CoV-2 прив'язується до своєї мішені, використовуючи рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 на клітинах людини, що являють присутні в легенях, епітелії тонкого кишечнику й ендотелії судин [5]. Клінічно це зазвичай проявляється незначними дихальними та системними симптомами – легким загальним нездужанням, температурою тіла $> 37,5$ °C, сухим кашлем, діареєю та головним болем. Клінічний аналіз крові може виявити лімфопенію та наростання нейтрофілії без інших істотних порушень. Лікування на цій стадії насамперед орієнтоване на симптоматичне полегшення, прогноз сприятливий.

- II стадія (помірна) – легенева фаза без гіпоксії (IIa) та з гіпоксією (IIb) [4]. Характеризується виникненням локалізованого запалення в легенях на тлі подальшого розмноження вірусу. Розвивається вірусна пневмонія з кашлем, лихоманкою та, можливо, гіпоксією (визначається як $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). Візуалізація проводиться за допомогою рентгенографії грудної клітки чи комп'ютерної томографії, коли виявляються двобічні інфільтрати чи непрозорість ґрунтового скла. Аналізи крові свідчать про наростання лімфопенії. Можуть бути підвищеними маркери системного запалення. На цьому етапі більшість пацієнтів із COVID-19 потребують госпіталізації для ретельного спостереження та лікування, що переважно

полягає в застосуванні підтримувальних заходів. На стадії IIa (без значної гіпоксії) можна уникнути використання кортикостероїдів [5], але за наростання гіпоксії та необхідності проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) застосування протизапальної терапії, такої як кортикостероїди, може бути корисним.

- III стадія (тяжка) – системне гіперзапалення, відповідає фазі запальної відповіді організму хазяїна [4]. Маркери системного запалення підвищені, кількість хелперів, супресорів і регуляторів Т-клітин знижується [7]. У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання запальні цитокіни та біомаркери, такі як інтерлейкін (ІЛ)-2, ІЛ-6, ІЛ-7, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, макрофагальний запальний білок-1а, фактор некрозу пухлини, С-реактивний білок (СРБ), феритин і D-димер, значно підвищені [8]. Ця стадія характеризується виникненням дихальної та серцевої недостатності. Виявляються системне ураження органів, міокардит із розвитком сепсису та септичного шоку. За даними авторів, терапія на III стадії залежить від використання імуномодулювальних засобів для зменшення системного запалення до того, як воно призводить до дисфункції багатьох органів [4]. Призначення кортикостероїдів може бути виправдано разом із застосуванням інгібіторів цитокінів (інгібітори ІЛ-6 або антагоністи рецепторів ІЛ-1) [9]. Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) також може відігравати роль у модуляції імунної системи, що перебуває у фазі гіперзапалення.

На превеликий жаль, нині не існує специфічної вакцини або єдиної ефективної терапії COVID-19. Вони перебувають на стадії оцінювання й розроблення. Наразі ми можемо лише активно впроваджувати заходи з інфекційного контролю для запобігання поширенню SARS-CoV-2 при передачі від людини до людини [10].

Імуноглобулінова терапія є допоміжною при лікуванні інфекції. Тому застосування імунотерапії ВВІГ може рекомендуватися для нівелювання COVID-19. Загалом імунотерапію IgG у поєднанні з використанням протівірусних препаратів розглядають як альтернативне лікування COVID-19 [11].

Препарати імуноглобулінів 5% і 10% містять специфічні антитіла проти різних бактерій, токсинів і вірусів. У поєднанні з антигеном імуноглобулін чинить опсонічну дію й активує комплемент, нейтралізує активність токсинів і вірусів, пригнічує протизапальні цитокіни, має антитілозалежну функцію підвищення бактерицидної активності та збільшує сприйнятливості до протимікробних препаратів, безпосередньо діючи на клітинну стінку патогенних мікроорганізмів [12, 13].

У японській Клінічній настанові з ведення пацієнтів із сепсисом і септичним шоком (2016) шляхом експертної оцінки рефератів було проаналізовано шість робіт [14]. Показано, що рівень смертності внаслідок усіх причин у групі використання ВВІГ був значно нижчим порівняно з таким у контрольній групі (відношення ризиків, ВР 0,7; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,56-0,95). Вірогідно нижчими були рівень смертності (ВР 0,71; 95% ДІ 0,60-0,84) та термін перебування в стаціонарі (ВР -3,71; 95% ДІ від -7,32 до -0,09). При цьому не спостерігалось значного збільшення коефіцієнту ризику виникнення побічних ефектів унаслідок введення ВВІГ (ВР 1,63; 95% ДІ 0,65-4,11). Застосування ВВІГ у дорослих пацієнтів із сепсисом сприяло поліпшенню клінічних результатів без збільшення частоти побічних ефектів порівняно з контрольною групою [15, 16].

За даними Управління за контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), практичних посібників, оглядів професійних товариств, рандомізованих контрольованих досліджень, ВВІГ рекомендовано при низці інфекційних захворювань [17]. Ефективність ВВІГ при тяжких бактеріальних інфекціях і сепсисі була доведена

метааналізами 43 систематичних оглядів, проведеними фахівцями Кокранівської бази даних із 1988 по 2012 р. [18]. Зроблено висновки, що ВВІГ сприяв зменшенню смертності серед дорослих людей із сепсисом, але ця користь не спостерігалась у випробуваннях із низьким ризиком.

Первинний дефіцит антитіл потребує довічної замісної терапії імуноглобуліном G для зменшення захворюваності й тяжкості перебігу інфекцій [19]. Внутрішньовенне введення IgG 5% і 10% є ефективним і добре переноситься. Схеми лікування можуть бути індивідуалізовані для забезпечення оптимальних результатів у дітей, дорослих і осіб похилого віку.

У роботі, що продемонструвала ефективність використання ВВІГ у хворих на COVID-19 із пневмонією, було проаналізовано три клінічні випадки з лікарні в Ухані, Китай [20]. У двох госпіталізованих пацієнтів спочатку діагностували легкий ступінь COVID-19, але загальний стан швидко погіршився до тяжкого. Третій хворий відповідав критеріям тяжкого стану вже при госпіталізації. В усіх трьох пацієнтів була встановлена прогресивна фаза захворювання, спричинена вірусом, що характеризувалася значною лімфоцитопенією та підвищенням показників маркерів запалення, а саме швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівня СРБ крові. ВВІГ вводили після посилення тяжкості стану в дозі 25 г/добу протягом 5 днів.

Перший пацієнт став афебрильним на 6-й день після початку ВВІГ, клінічний стан поступово поліпшувався, на 7-й день його відключили від апарату ШВЛ. Після початку введення ВВІГ кількість лімфоцитів відновилася, знизився показник ШОЕ (до 31 мм/год) і нормалізувався рівень СРБ. Тести на COVID-19 на 6-й і 7-й дні після початку ВВІГ були негативними, тож на 9-й день хворого виписали. Другий і третій пацієнти мали схожі погіршення стану, але після введення ВВІГ були виписані протягом декількох днів із негативними результатами ПЛР-тестів. При цьому автори зауважили, що їхній звіт обмежений невеликою кількістю пацієнтів і для підтвердження результатів необхідні додаткові докази.

Доступний в Україні препарат Біовен 10% демонструє високу ефективність у разі призначення в комбінації з протимікробними засобами в лікуванні пацієнтів із тяжким перебігом грипу, ускладненим пневмонією. У дослідженні показник ефективності терапії становив 96,67% порівняно з таким у контрольній групі [21].

Спосіб застосування та дози

Біовен слід вводити внутрішньовенно краплинно з початковою швидкістю 0,5-1,0 мл/кг/год протягом 30 хв. За відсутності небажаних побічних реакцій швидкість введення можна поступово збільшувати (рекомендовано збільшення на 0,5-1,5 мл/кг/год кожні 10 хв). Максимальна швидкість введення дорівнює 8,5 мл/кг/год.

За результатами досліджень, застосування ВВІГ по 0,4-0,5 г/кг/добу протягом 4-5 днів у хворих, у яких протівірусна й антибактеріальна терапії є неефективними, здатне значно покращити прогноз захворювання. Показано ефективність ВВІГ у разі застосування в комплексі з базисною терапією в осіб із тяжкими формами грипу та позалікарняною пневмонією. Важливо, що вітчизняний препарат Біовен за своїми властивостями й показниками біоеквівалентності не відрізняється від препаратів іноземного виробництва, добре переноситься, не спричиняє побічних ефектів.

Наразі триває одноцентрове рандомізоване відкрите контрольоване дослідження з оцінки ефективності та безпеки терапії ВВІГ у пацієнтів із тяжкими формами респіраторного захворювання, пов'язаного з COVID-19. Вивчається поєднання ВВІГ зі стандартним лікуванням хворих на тяжку пневмонію, зумовлену COVID-19 [22]. Автори зазначають: упродовж останніх десятиліть було показано, що ВВІГ покращує ефект лікування та прогноз тяжкої інфекції завдяки здатності активувати пасивний імунітет і чинити протизапальну й імуномодулювальну дію.

Список літератури знаходиться в редакції.