

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



УДК 616.98-036-07-08:578.834.11+616.72-002.772

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).76-79](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).76-79)

ЗНАЧЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

К.Ю.Картышева, Т.И.Оконенко, Е.Е.Румянцев, А.К.Искандарян, С.В.Мербах

THE SIGNIFICANCE OF GENETIC DRUGS IN THE THERAPY OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION AND RHEUMATOID ARTHRITIS

K.Y.Kartysheva, T.I.Okonenko, E.E.Rumyantsev, A.K.Iskandaryan, S.V.Merbakh

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, kseniya.kartysheva@mail.ru

Цитокины являются посредниками межклеточных взаимоотношений при воспалении, формировании иммунного ответа. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — это группа лекарственных препаратов, включающая препараты моноклональных антител. Действие ГИБП направлено против провоспалительных цитокинов (когда синтез последних значительно повышен), их рецепторов и сигнальных путей, способствует устранению дисбаланса цитокинов, что развивается при таких заболеваниях, как новая коронавирусная инфекция и ревматоидный артрит. Проанализированы группы ГИБП, которые вводили больным с новой коронавирусной инфекцией и ревматоидным артритом (РА). Были изучены 50 историй болезней пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» (1 группа) и 64 — больных, которым диагностирован РА (2 группа). В терапии коронавирусной инфекции у больных средней тяжести и в тяжелых случаях используют препараты 3 групп (ингибиторы рецепторов к ИЛ-6; ингибиторы ИЛ-6, а также ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов группы А). В терапии РА кроме препаратов из группы ингибиторов интерлейкина-6 используются ингибиторы ФНО- α , анти-В-клеточные препараты, ингибиторы активации Т-клеток. Введение генно-инженерных биологических препаратов позволяет добиться улучшения клинических и лабораторных показателей как при новой коронавирусной инфекции, так и при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, патогенез, цитокины, ревматоидный артрит, новая коронавирусная инфекция

Для цитирования: Картышева К.Ю., Оконенко Т.И., Румянцев Е.Е., Искандарян А.К., Мербах С.В. Значение генно-инженерных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции и ревматоидного артрита // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.76-79. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).76-79](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).76-79)

Cytokines are mediators of intercellular correlations during inflammation and the formation of an immune response. Genetically engineered biological products (GEBPs) are a group of medicines that includes monoclonal antibody preparations. The effect of GEBPs is directed against pro-inflammatory cytokines (when the synthesis of the latter is significantly increased), their receptors and signaling pathways, helps to eliminate the imbalance of cytokines, that develops in such diseases as a new coronavirus infection and rheumatoid arthritis. The groups of GEBPs administered to patients with the new coronavirus infection and rheumatoid arthritis (RA) were analyzed. We studied 50 case histories of patients diagnosed with the new coronavirus infection (Group 1) and 64 patients diagnosed with RA (Group 2). In the treatment of coronavirus infection in patients with moderate and severe cases, drugs of 3 groups (inhibitors of IL-6 receptors; IL-6 inhibitors, as well as group A vascular endothelial growth factor inhibitors) are used. In the treatment of RA, TNF- α inhibitors, anti-B-cell drugs, inhibitors of T-cell activation are used in addition to drugs from the group of interleukin 6 inhibitors. The introduction of GEBPs makes it possible to achieve an improvement in clinical and laboratory parameters both with the new coronavirus infection and rheumatoid arthritis.

Keywords: genetically engineered biological products, pathogenesis, cytokines, rheumatoid arthritis, new coronavirus infection

For citation: Kartysheva K.Y., Okonenko T.I., Rumyantsev E.E., Iskandaryan A.K., Merbakh S.V. The significance of genetic drugs in the therapy of a new coronavirus infection and rheumatoid arthritis // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.76-79. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).76-79](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).76-79)

Введение

Как известно, воспаление — типовой патологический процесс, который лежит в основе развития различных заболеваний в организме человека. При любом воспалении происходит активация нейтрофилов, макрофагов, других клеток иммунной системы, которые синтезируют медиаторы воспаления. Цитокины являются посредниками межклеточных взаимоотношений при воспалении, формировании иммунного ответа, что привело к росту интереса к изучению патогенетической роли цитокинов в формировании аутоиммунных, аллергических и инфекционных заболеваний.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — это группа лекарственных препаратов, полученная современными методами биотехнологии, включающая препараты моноклональных антител. Действие ГИБП направлено против провоспалительных цитокинов (когда синтез последних значительно повышен), их рецепторов и сигнальных путей, способствует устранению дисбаланса цитокинов. Многообразие патологий, связанных с воспалением и иммунитетом, предопределяет выделение и характеристику наиболее общих закономерностей их патогенеза. Рассмотрим некоторые из них.

Клеточный и гуморальный иммунный ответ играют весомую роль в повреждении тканей, как при пневмонии, осложняющей течения новой коронавирусной инфекции, так и при ревматоидном артрите. Иммунопатологический процесс при ревматоидном артрите проявляется аутоиммунным воспалением. Происходит антиген специфическая активация Т-хелперов 1 и 2 типа. Т-хелперы 1 типа активируют Т-киллеры и НК-клетки, которые формируют клеточный иммунитет, вырабатываются цитокины (интерлейкины (ИЛ-2, 3), интерфероны (ИФН), фактор некроза опухоли (ФНО- α , гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)). Под воздействием гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α и др.) происходит активация остеокластов, клеток костной ткани, которые уничтожают старую структуру, возникает повреждение костей. В дальнейшем наблюдается синовиальное воспаление и в отдаленной перспективе — деструкция хряща и кости [1]. Т-хелперы 2 типа стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и выработку специфических АТ, обуславливая гуморальный иммунитет, вырабатываются цитокины (ИЛ-4,5,6,3,9,10,13). Цитокины провоцируют разрастание кровеносных сосудов синовиальной оболочки, в результате чего повышенный кровоток приводит к избыточному росту ткани. Синовиальные клетки начинают быстро размножаться, что влечет за собой утолщение синовиальной ткани и образование паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, которые разрушают хрящ. Паннус переходит в зрелую фиброзную ткань, что ведёт к сращению суставных поверхностей, данный процесс говорит о прогрессировании заболевания [2].

При пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, помимо прямого повреждения частицами вируса 2019-nCoV, в деструкции ткани

лёгких также значительную роль играет собственная иммунная система. Альвеолы, как правило, являются воротами новой коронавирусной инфекции COVID-19, так как вирус передается преимущественно аэрозольным путем. Происходит присоединение вируса к ACE-2 (рецептору ангиотензин превращающего фермента 2), его размножение и выведение в полость альвеолы [3]. В результате сигналов от заражённых клеток происходит активация иммунных компонентов иммунной системы, образование провоспалительных цитокинов. Выделяют различные виды механизмов действия, которые обуславливают тяжесть течения инфекции COVID-19. Первый механизм здорового иммунного ответа: при преобладании в очаге Т-хелперов 2 типа происходит активизация В-клеток и выработка специфических антител, которые связывают свободные и связанные с мембранами вирусные антигены, в результате происходит инактивация вируса и минимальное воспаление и повреждение тканей. Т-хелперы 2 типа продуцируют цитокины (ИЛ-4,5,6,3,9,10,13).

Второй механизм дефектного иммунного ответа: Т-хелперы 1 типа преобладают, и вместо активизации плазматических клеток активируются макрофаги и моноциты, что проявляется фагоцитозом измененных клеток организма и усилением секреции цитокинов. Усиливается местное воспаление, происходит мощное повреждение альвеол, далее вирус может проникнуть в кровоток, наступает тяжёлое течение инфекции, которое характеризуется системным цитокиновым штормом, пневмонией, отёком легких и полиорганной недостаточностью [4].

Учитывая, что при названных заболеваниях возникает усиленный синтез и дисбаланс провоспалительных цитокинов, применяют ГИБП с различными механизмами действия: антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаба); блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб); ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пегол, голимумаб); анти-В клеточные препараты (ритуксимаб); блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) [5,6].

Цель исследования — изучить место генно-инженерных биологических препаратов, их группы в терапии больных ревматоидным артритом и новой коронавирусной инфекции с учетом их патогенеза.

Материалы и методы

Проанализированы 114 истории болезни пациентов, госпитализированных в лечебные профилактические учреждения Новгородской области. Данным пациентам была оказана высокотехнологичная помощь — введение ГИБП. Исходя из диагноза, выделено 2 группы: пациенты с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» (группа 1, 50 человек) и пациенты с диагнозом «ревматоидный артрит» (группа 2, 64 человека). Пациенты группы 1 поступали для лечения в состоянии средней и тяжелой степени тяжести, возбудитель верифицирован методом ПЦР. Пациенты группы 2 поступали для планового введения ГИБП. Степень тяжести РА оценивалась согласно критериям ACR/EULAR 2010 г. Средний возраст пациентов

группы 1 — $50,53 \pm 11$, возрастная градация составила от 22 до 81 года, длительность лечения — в среднем 15 койко-дней. Соотношение мужчин и женщин 1:1,7. Средний возраст пациентов группы 2 — $59,75 \pm 29$ возрастная градация — от 30 до 83 лет, стаж заболевания также значительно различался (от 1 до 40 лет) и в среднем составил 17,3 года. Соотношение мужчин и женщин 1:4,9. Проводились следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма и следующие биохимические показатели: С-реактивный белок, АЛТ, АСТ, определялся уровень глюкозы в крови, содержание билирубина, холестерина, креатинина при поступлении и выписке.

Критерием назначения ГИБП пациентам группы 1 были следующие показатели: пневмония средней тяжести (на основании данных компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии), также наличие двух и более признаков:

- а) сатурация крови SpO_2 — 94-97%;
- б) $6N \leq$ уровень СРБ $< 9N$;
- в) температура тела $\geq 38^\circ C$ в течение 3-5 дней;
- г) число лейкоцитов — $3,0-3,5 \times 10^9/л$;
- д) абсолютное число лимфоцитов — $1-1,5 \times 10^9/л$

[7].

ГИБП вводился однократно в дозе, рекомендованной временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 14 от 27.12. 2021.

Критериями оценки тяжести состояния для пациентов группы 1 была рентген-картина пневмонии: степень тяжести 0 — инфильтрация отсутствует; степень тяжести 1 — односторонняя полисегментарная пневмония; степень тяжести 2 — обратное развитие двусторонней полисегментарной пневмонии; степень тяжести 3 — двусторонняя полисегментарная пневмония.

Показанием к назначению ГИБП пациентам с РА были: отсутствие эффекта на два базисных препарата первой линии, высокая степень активности заболевания и индекс DAS28 [8,9]. Больные РА получали ГИБП длительно, по специально разработанным схемам лечения. Для введения лекарственных препаратов данной группы пациенты госпитализировались в отделение ревматологии. Учитывая, что для всех препаратов характерно увеличение риска инфекционных осложнений, инфузионных реакций и наличие иммуногенности, перед каждым введением ГИБП больные проходили обследование с целью выявления осложнений и сопутствующих заболеваний, которые могли бы привести к отмене цитокиновой терапии или снизить ее эффект. Проводился забор общего анализа крови, общего анализа мочи, исследовались такие биохимические показатели, как С-реактивный белок (СРБ — высокочувствительный тест), уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), наличие ревматоидного фактора (РФ). Выполнялись ЭКГ, рентгенография грудной клетки, суставов, УЗИ суставов, брюшной полости и другие. Для оценки динамики воспалительного процесса биохимические анализы и общий анализ крови больные сдавали через 1 и 2 месяца.

Статистическая обработка производилась с использованием программного пакета StatSoft Statistica 10. При сравнении двух зависимых групп по одному признаку использовался критерий Вилкоксона (Z). При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов 1 группы назначались различные виды ГИБП: ингибиторы рецепторов к ИЛ-6 — левалимаб и сарилумаб; ингибиторы ИЛ-6 — олокизумаб; ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов группы А (VEGF-A) — натализумаб. Пациентам 2 группы назначались: ингибиторы ФНО- α — адалимумаб, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб, голимумаб; анти-В-клеточные препараты — ритуксимаб; ингибиторы активации Т-клеток — абатацепт; ингибиторы ИЛ-6 — тоцилизумаб. Необходимо отметить, что данные лекарственные препараты являются дорогостоящими, что ограничивает их применение.

После лечения ГИБП у пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» содержание лейкоцитов в крови повысилось на $4,4 \pm 0,8 \times 10^9/л$ ($Z = 4,73493319$, $p < 0,00001$), содержание СРБ снизилось на $85,76 \pm 9,51$ мг/л ($Z = 5,90297991$, $p < 0,00001$). У 67% пациентов этой группы площадь поражения легких, по данным рентгенограммы, уменьшилась. Положительная динамика рентгенографической картины поражения легких у пациентов первой группы коррелировала со значениями улучшения по количеству лейкоцитов и содержанию СРБ ($Z = 2,83728289$, $p = 0,00455$ и $Z = 3,8079323$, $p = 0,00014$ соответственно).

В группе пациентов с диагнозом «ревматоидный артрит» после введения ГИБП уменьшение показателя СРБ составило в среднем $5,79 \pm 2,37$ мг/л ($Z = 3,8079323$, $p = 0,00014$). У 23,4% пациентов отмечено снижение активности РА. Установлено, что показатель активности процесса (по DAS28) коррелировал с уровнем снижения содержания СРБ в сыворотке крови ($Z = 3,74222612$, $p = 0,00018$).

Выводы

Таким образом, при рассмотрении основных механизмов развития таких разных по этиологии и патогенезу заболеваний, как ревматоидный артрит и новая коронавирусная инфекция (COVID-19), выявлено, что при обеих нозологиях имеет место усиленный синтез провоспалительных цитокинов, что позволяет в терапии этих состояний с учётом действующих национальных клинических рекомендаций использовать ГИБП. В настоящее время для лечения новой коронавирусной инфекции у больных средней тяжести и в тяжелых случаях используют препараты 3 групп (ингибиторы рецепторов к ИЛ-6; ингибиторы ИЛ-6, а также ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов группы А). В терапии ревматоидного артрита кроме препаратов из группы ингибиторов интерлейкина 6 используются ингибиторы ФНО- α , анти-В-клеточные препараты, ингибиторы активации Т-клеток.

Введение генно-инженерных биологических препаратов позволяет добиться улучшения клинических и лабораторных показателей как при новой коронавирусной инфекции, так и при ревматоидном артрите.

1. Лапотников В.А., Петров В.Н. Ревматоидный артрит // Медицинская сестра. 2015. №7. С.24-25.
2. Зборовская И.А., Ханов А.Г., Капустина Е.А. Учебник практической ревматологии: руководство для врачей. Ростов-на-Дону, 2016. 376 с.
3. Шумпей Й., Есиюки К., Кусуки Н. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т.9. №4 (35). С.13-25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>
4. Костюк С.А., Смирский В.В., Горбич Ю.Л. и др. Цитокиновый шторм при COVID-19 // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. №1. С.41-52.
5. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Научно-практическая ревматология. 2013. Т.51. №6. С.609-622.
6. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Биологическая терапия в эру COVID-19 // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т.19. №2. С.116-122. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2104>
7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 14 от 27.12.2021). М.: МЗ РФ, 2021. 232 с.
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2016. №54(5). С.557-571. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>
9. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т.15. №40. С.36-44. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44>

References

1. Lapotnikov V. A., Petrov V. N. Revmatoidnyj artrit [Rheumatoid arthritis]. Meditsinskaya sestra — Nurse, 2015, no. 7, pp. 24–25.
2. Zborovskaya I.A., Khanov A.G., Kapustina E.A. Uchebnik prakticheskoy revmatologii: rukovodstvo dlya vrachey

[Textbook of practical rheumatology: A guide for physicians]. Rostov-on-Don, 2016. 376 p.

3. Shumpei Y., Yoshiyuki K., Kusuki N. Novaya koronavirusnaya bolezni' (COVID-19) i «tsitokinovyy shtorm». Perspektivy effektivnogo lecheniya s tochki zreniya patofiziologii vospalitel'nogo protsessa [New coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storm. Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process]. Infektsionnyye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye — Infectious Diseases: News, Views, Education, 2020, vol. 9, no. 4(35), pp. 13–25. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>
4. Kostiuk S.A., Simirsky V.V., Gorbich Y.L., et al. Tsitokinovyy shtorm pri COVID-19 [Cytokine storm at COVID-19]. Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'ye — International Reviews: Clinical Practice and Health, 2021, no. 1, pp. 41–52.
5. Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. Rekomendacii EULAR po lecheniyu revmatoidnogo artrita— 2013: obshchaya harakteristika i diskussionnye problemy [EULAR Recommendations for the Treatment of Rheumatoid Arthritis 2013: General characteristics and discussion problems]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya — Scientific and Practical Rheumatology, 2013, vol. 51, no. 6, pp. 609–622.
6. Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Ivanov R.A. Biologicheskaya terapiya v eru COVID-19 [Biological Therapy During COVID-19]. Voprosy sovremennoj pediatrii — Current Pediatrics, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 116–122. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2104>
7. Vremennyye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19)» Versiya 14 (27.12.2021) [Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (version 14 of 27.12.2021)]. Moscow, Ministerstvo zdравoohraneniya Rossijskoj Federacii [Ministry of Health of the Russian Federation], 2021. 232 p. (In Russ.)
8. Nasonov E.L. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita: rossijskie i mezhdunarodnye rekomendacii [Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya — Scientific and Practical Rheumatology, 2016, no. 54(5), pp. 557–571. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>
9. Mazurov V.I., Belyayeva I.B., Trofimov Ye.A., et al. Place of Mesto genno-inzhenernykh biologicheskikh i targetnykh preparatov v terapii revmatoidnogo artrita [Place of genetically engineered biological and targeted drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Effektivnaya farmakoterapiya — Effective Pharmacotherapy, 2019, vol. 15, no. 40, pp. 36–44. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44>