

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-4-43-44

СОВРЕМЕННАЯ ПАНДЕМИЯ COVID-19 И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В. П. Фисенко*, Н. В. Чичкова¹

Представлена информация о лекарственных средствах, уменьшающих репликацию вируса и цитокиновый шторм при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; ИЛ-6; хлорохин; гидроксихлорохин; тоцилизумаб; цитокиновый шторм.

Пандемия COVID-19 потребовала привлечения большого количества ресурсов и медицинских кадров для уменьшения смертности и инвалидизации пациентов. Среди многочисленных мер, предложенных Минздравом России для борьбы с инфекцией, значительное место занимают лекарственные средства [1], применение которых должно ослабить последствия пандемии. К сожалению, отсутствуют специфические противовирусные лекарственные препараты, с помощью которых можно уменьшить проникновение возбудителя в клеточные популяции дыхательных путей, замедлить репликацию вируса и/или предотвратить (после завершения формирования зрелых форм) его попадание в здоровые клетки. Это обстоятельство, наряду с наличием у пациентов сопутствующих заболеваний, затрудняет оказание лекарственной помощи. Высокие показатели формирования тяжелых форм COVID-19 (до 25 %) являются причиной поиска фармакологических веществ из лекарственных средств, применяемых при разных заболеваниях, которые могли бы быть эффективными у подобных пациентов.

В перечне лекарственных препаратов [1] указаны хлорохин, гидроксихлорохин и мефлохин (производные хинолина), относящиеся к группе противомаларийных препаратов и обладающие гематошизотропным действием, их назначают для лечения и профилактики малярии [2]. На первый взгляд, причисление этих фармакологических веществ к числу рекомендуемых при COVID-19 лекарственных средств может вызывать недоумение. Однако эти препараты, являясь слабыми основаниями, накапливаются в органеллах, в том числе в лизосомах (они имеют кислые значения рН) клеток (пневмоцитов) нижних дыхательных путей и взаимодействуют с вирусными частицами, приводя к нарушению их репликации, они также способны вли-

ять на процесс связывания вирусов с поверхностными клеточными рецепторами [7, 8]. Важно отметить, что *in vitro* противовирусный эффект этих соединений достижим в концентрациях, сопоставимых с теми, которые формируются при применении данных препаратов в клинике. Это явление наблюдается при исследовании влияния указанных веществ на ВИЧ, вирус Эбола, вирус Денге и др. [7].

У больных тяжелой формой COVID-19 отмечают повышение в крови уровня С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-8 и ряда других биологически активных веществ. Кроме того, обнаруживают признаки гиперкоагуляции и возрастание явлений внутрисосудистого свертывания и поражения сосудов [7]. Активация разных цитокинов сопровождается цитокиновым “штормом” (ЦКШ), проявления которого, в конечном итоге, вызывают формирование острого респираторного дистресс-синдрома [6]. При аутопсии обнаруживают выраженную пролиферацию альвеолярных клеток, инфильтрацию моноцитами, лимфоцитами и клетками плазмы интерстиция легочной ткани и накопление ряда иммунных клеток [5]. Подобная ситуация требует назначения пациентам с COVID-19 иммунодепрессантов, среди которых предпочтение отдается ряду лекарственных препаратов, в том числе производным хинолина. Эти препараты активно применяют в ревматологии при системной красной волчанке и ревматоидном артрите из-за наличия у них иммунодепрессивного действия. Показано, что явления ЦКШ могут быть ослаблены производными хинолина. При COVID-19 их часто сочетают с азитромицином и кларитромицином (антибиотики-макролиды), у которых выявлена высокая противовоспалительная активность [6]. Вместе с тем основным противопоказанием к применению хлорохина и других фармакологических веществ этой группы является бактериальный сепсис [1].

Одной из ключевых фигур формирования ЦКШ является ИЛ-6, высвобождение которого патогенными Т-лимфоцитами и “воспалительными” моноцитами

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени М. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

* e-mail: vpfisenko@mail.ru

увеличивается во много раз. ИЛ-6 связывается с соответствующими рецепторами, приводя к формированию каскада процессов, итогом которых является отек и воспалительная инфильтрация легочной ткани, приводящих к резкому ослаблению функции легких [3 – 5]. В связи с этим возможность применения при COVID-19 лекарственных средств, оказывающих отрицательное влияние на реакции, опосредуемые ИЛ-6, может быть оценена положительно. Для медицинского применения разрешен тоцилизумаб, представляющий собой препарат антител к рецепторам ИЛ-6 и с успехом используемый при ревматоидном артрите [3, 5]. У больных тяжелой формой COVID-19 этот препарат ослабляет иммунный ответ на воздействие вирусных частиц, не влияя на процесс репликации вируса [3]. Применение тоцилизумаба может сопровождаться активацией возбудителей оппортунистических инфекций (микобактерии туберкулеза, патогенные и условно-патогенные грибы и др.).

Вопрос о возможности назначения глюкокортикостероидов (ГКС), обладающих свойствами иммунодепрессантов и противовоспалительных средств [2], больным COVID-19 остается открытым. Многие эксперты отрицательно относятся к идее применения этих препаратов из-за данных, связанных с влиянием на клиренс вирусных частиц и наличием у ГКС значительного спектра побочных эффектов [7].

В настоящее время господствует точка зрения, согласно которой рецепторами для возбудителя COVID-19 является ангиотензинпревращающий фермент 2 типа (АПФ2). АПФ2 является протеином, локализованным на поверхности клеток. Он представлен в сердце, сосудах, почках и альвеолярных эпителиальных клетках. Вирус проникает в клеточные популяции за счет эндоцитоза, а одним из широко известных регуляторов этого процесса является адаптер-ассоциированная протеинкиназа типа 1. Блокада этого фермента

может нарушать проникновение вируса в клетку. Среди возможных ингибиторов указанного процесса – барицитиниб, относящийся к группе средств, блокирующих активность JAK (Janus-kinase). Кроме того, этот препарат ослабляет эффекты многих цитокинов, участвующих в реакции воспаления, в том числе интерферона- α , играющего важную в ослаблении активности вируса [8]. В 2020 г. запланировано проведение клинических исследований эффективности барицитиниба и ряда других ингибиторов JAK на пациентах, страдающих COVID-19.

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о весьма незначительных возможностях лекарственного воздействия при COVID-19, существующих в настоящее время, и о необходимости создания новых фармакологических веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19*, Версия 5, Москва (2020).
2. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 12 изд., Москва (2017).
3. F. M. Buonaguro, I. Puzanov, P. A. Ascierto, *J. Transl. Med.*, **18**, 165 (2020); doi: 10.1186/s12967-020-02333-9.
4. P. Colson, J.-M. Rolain, J.-C. Lagier, et al., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **55**, 105932 (2020); doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
5. B. Fu, X. Xu, H. Wei, *J. Transl. Med.*, **18**, 164 (2020); doi: 10.1186/s12967-020-02339-3.
6. T. Georgiev, *Rheumatol. Int.*, **40**, 825 – 826 (2020); doi: 10.1007/s.00296-020-04570-s.
7. W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang, et al., *Clin. Immunol.*, **214**, 108393 (2020); doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
8. M. Zhao, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 105982 (2020); doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105982.

Поступила 24.04.20

CURRENT PANDEMIC COVID-19 AND PHARMCOLOGICAL AGENTS

V. P. Fisenko* and N. V. Chichkova¹

¹ I. V. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Institute Clinical Medicine, ul. Trubetskaya, 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

* e-mail: vpfisenko@mail.ru

It was presented information on pharmacological agents with efficacy against virus replication and cytokine storm in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; virus replication; pharmacological agents; cytokine storm