УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240713>

Мокіна М.В., Мельник О.Д.

Комунальне некомерційне підприємство «Ізяславська центральна районна лікарня»,
м. Ізяслав Хмельницької обл., Україна

Вплив внутрішньовенного імуноглобуліну на перебіг гострої респіраторної хвороби COVID-19. Власні спостереження

Резюме. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) заразила людей у багатьох країнах світу. Виявлення ефективного лікування цієї хвороби, особливо у тяжких випадках, стало предметом інтенсивних наукових досліджень. Отже, метою цього дослідження було оцінити ефективність внутрішньовенного введення імуноглобуліну (ВВІГ) у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19. Проведено спостереження хворих з гострою респіраторною хворобою COVID-19, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін у відділенні інтенсивної терапії. Усім пацієнтам проводилась неінвазивна вентиляція легень (НІВЛ), усі пацієнти мали супутню патологію. У дослідженні брали участь 20 хворих, 10 хворим була проведена інфузія внутрішньовенного імуноглобуліну. Хворі, які отримували ВВІГ, знаходились на НІВЛ в середньому 7 діб, стан хворих покращувався на 2-гу — 3-тю добу. На момент переводу в суміжні відділення (у середньому 14-та доба) динаміка захворювання покращувалася. Частота дихання — 23 за 1 хв. SpO_2 без O_2 — 92 %. У всіх хворих спостерігались лімфопенія та підвищення трансаміназ, показники яких нормалізувалися до 2–3-ї доби. У хворих при ультразвуковому обстеженні легень були відсутні консолідації легень. Смертність у групі пацієнтів, які отримували ВВІГ, була нижче, ніж у хворих, які не отримували ВВІГ.

Ключові слова: коронавірус; COVID-19; імуноглобуліни

Вступ

Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ), об'єднаний нормальний IgG від декількох тисяч здорових донорів та одна з часто використовуваних імунотерапевтичних молекул для лікування автоімунних і запальних захворювань, досліджений для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Хоча плацебо-контрольованих подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень бракує, поточні дані ретроспективних, серійних випадків або відкритих рандомізованих контрольованих досліджень вказують на те, що імуноterapia ВВІГ могла б бути корисною тяжким і критично хворим пацієнтам із COVID-19.

Пандемія COVID-19, спричинена новим тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), спричинила широко захворюваність та

смертність у всьому світі. Більшість постраждалих пацієнтів залежать від штучної вентиляції легень (ШВЛ). Інфекція SARS-CoV-2 викликає масовий приплив активованих імунних клітин до легень, викликаючи цитокінову бурю та тяжкі ураження легень.

Механізм дії вірусу та взаємодія з клітинами-мішенями

SARS-CoV-2 пов'язується з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (АПФ-2), рецептором клітини-мішені господаря. Активна реплікація та вивільнення вірусу в легеневих клітинах призводить до виникнення неспецифічних симптомів, таких як лихоманка, міалгія, головний біль та симптоми дихання. На експериментальній моделі хом'яка вірус спричиняє тимчасові пошкодження клітин нюхового епітелію, що призво-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Мокіна Маргарита Вікторівна, лікар-анестезіолог, комунальне некомерційне підприємство «Ізяславська центральна районна лікарня», вул. Б. Хмельницького, 47, м. Ізяслав Хмельницької обл., Україна; контактний телефон: +38 (068) 529-89-87.

For correspondence: Margaryta Mokina, Municipal non-profit enterprise "Iziaslav Central District Hospital", Kmelnitskogo st., 47, Iziaslav, Khmelnytsky region, Ukraine; contact phone: +38 (068) 529-89-87.

Full list of authors information is available at the end of the article.

дить до порушення нюху, що може пояснити тимчасову втрату смаку та запаху, яка часто спостерігається у хворих на COVID-19. Розподіл рецепторів АПФ-2 у різних тканинах може пояснити місця зараження та симптоми пацієнта. Наприклад, рецептор АПФ-2 міститься в епітелії інших органів, таких як кишечник та ендотеліальні клітини нирок і судин, що може пояснити шлунково-кишкові симптоми та серцево-судинні ускладнення. Лімфоцитарний ендотеліт спостерігався при патологоанатомічному дослідженні легень, серця, нирок і печінки, а також при некрозі клітин печінки та інфаркті міокарда у пацієнтів, які померли від COVID-19. Ці дані вказують на те, що вірус безпосередньо вражає багато органів, як це було при SARS-CoV-1 та грипі.

Багато чого залишається невідомим. Патологічні зміни в дихальних шляхах або дисфункція ендотелію є наслідком прямої вірусної інфекції, порушення регуляції цитокінів, коагулопатії чи вони багатofакторні? І чи безпосередня вірусна інвазія чи коагулопатія безпосередньо сприяють деяким ішемічним ускладненням, таким як ішемічні інфаркти? Ці та багато інших питань потребуватимуть подальшої роботи для з'ясування.

Імунна відповідь і спектр захворювань

Після потрапляння вірусу початкова запальна реакція привертає специфічні для вірусу Т-клітини до місця зараження, де заражені клітини елімінуються до поширення вірусу, що призводить до одужання у більшості людей. У пацієнтів, у яких розвивається тяжке захворювання, ГРВІ-CoV-2 викликає аберантну імунну відповідь господаря. Наприклад, посмертна гістологія ле-

генових тканин пацієнтів, які померли від COVID-19, підтвердила запальний характер пошкодження з особливостями двобічного дифузного пошкодження альвеол, утворення гіалін-мембрани, інтерстиціальних одноядерних запальних інфільтратів і десквамації, що відповідає гострому респіраторному дистрес-синдрому (ARDS), і подібний до патології легень, який спостерігається при тяжкому респіраторному синдромі Близького Сходу (MERS) та тяжкому гострому респіраторному синдромі (SARS). Відмінною рисою COVID-19 є наявність слизових пробок із фібринозним ексудатом у дихальних шляхах, що може пояснити тяжкість COVID-19 навіть у молодих людей. Це потенційно спричинено надмірною продукцією прозапальних цитокінів, які накопичуються в легенях, врешті-решт пошкоджуючи легеневу паренхіму.

Деякі пацієнти також відчувають септичний шок та дисфункцію багатьох органів. Наприклад, серцево-судинна система часто бере участь в початку захворювання на COVID-19 і знаходить своє відображення у випуску високочутливого тропоніну і натрійуретичного пептиду. Відповідно до клінічного контексту коагулопатії спостерігаються також вогнищевий внутрішньо-альвеолярний крововилив і наявність тромбоцитарно-фібринових тромбів у дрібних артеріальних судинах. Цитокіни, як правило, опосередковують та регулюють імунітет, запалення та кровотворення; однак подальше загострення імунної реакції та накопичення цитокінів в інших органах у деяких пацієнтів може спричинити значне пошкодження тканин або синдром вивільнення цитокінів (бура цитокінів), що призведе до витоку капілярів, утворення тромбів і порушення функції органів.

Рисунок 1. Імунна відповідь і спектр захворювань

Таблиця 1

Показник	1-й день	2-й день	3-й день	5-й день	7-й день	9-й день
ШВЛ	+	+	+	+	-	-
FiO ₂ , %	60	50	40	35	30	30
ЧД, уд/хв	41	36	30	28	28	23
SpO ₂ без O ₂ , %	64	84	90	90	92	92
SpO ₂ з O ₂ , %	88	90	92	96	96	96
УЗ-обстеження легень	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому та субплевральних консолидацій (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому та субплевральних консолидацій (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)
Лімфоцити	Лімфопенія	Лімфопенія	Норма	Норма	Норма	Норма
Нейтрофіли, %: — паличкоядерні — сегментоядерні	22 72	15 70	10 68	8 67	5 65	5 60
АлАТ, од/л АсАТ, од/л	42 522	12 22	Норма	Норма	Норма	Норма

Таблиця 2

Показник	1-й день	2-й день	3-й день	5-й день	7-й день	9-й день
ШВЛ	+	+	+	+	+	+
FiO ₂ , %	60	55	50	45	40	40
ЧД, уд/хв	41	36	30	28	28	23
SpO ₂ без O ₂ , %	63	64	68	70	82	84
SpO ₂ з O ₂ , %	89	89	90	90	91	93
УЗ-обстеження легень	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому та субплевральних консолидацій (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому та субплевральних консолидацій (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому легень і консолидації у нижніх відділах обох легень (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому легень і консолидації у нижніх відділах обох легень (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх і середніх частках обох легень і консолидації у нижніх відділах легень (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх та середніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)
Лімфоцити	Лімфопенія	Лімфопенія	Лімфопенія	Лімфопенія	Норма	Норма
Нейтрофіли, %: — паличкоядерні — сегментоядерні	25 76	22 75	21 72	15 71	11 71	9 70
АлАТ, од/л АсАТ, од/л	67 83	62 80	62 82	54 68	Норма	Норма

Мета дослідження: оцінити ефективність внутрішньовенного введення імуноглобуліну у тяжких пацієнтів із COVID-19.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось як порівняння методів лікування внутрішньовенними імуноглобулінами та стандартними методами лікування. Десять пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19, які не реагували на початкове лікування, були випадковим чином розподілені на дві групи. Одна група отримувала ВВІГ — по 0,8 г/кг маси тіла, що розділені на 2 дні (на додаток до початкового лікування), тоді як інша група отримувала стандартне лікування. Були зафіксовані демографічні, клінічні та окремі результати лабораторних досліджень, а також випадки внутрішньолікарняної смертності. Вікова група пацієнтів від 35 до 70 років. У всіх пацієнтів діагностовано позагоспітальну двобічну полісегментарну пневмонію. Позитивний ПЛР-тест на SARS-CoV-2.

Результати та обговорення

Десять пацієнтів, які отримували ВВІГ, були обстежені та на початок введення ВВІГ знаходились у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) і мали дихальну недостатність. Були підключені до неінвазивної ШВЛ. Вікова група пацієнтів від 35 до 70 років. У всіх пацієнтів діагностовано позагоспітальну двобічну полісегментарну пневмонію. Наявний позитивний ПЛР-тест на SARS-CoV-2 (табл. 1). Дата надходження пацієнтів у ВАІТ — 7-й та 14-й дні з моменту появи симптомів захворювання. У всіх хворих були супутні патології: гіпертонічна хвороба; у 4 із 10 хворих — цукровий діабет 2-го типу; у 2 із 10 хворих — ожиріння. У табл. 1 наведені усереднені значення показників. Усі пацієнти отримували лікування згідно з протоколом та отримували ВВІГ. За період лікування в 1 хворої був діагностований двобічний спонтанний пневмоторакс, в 1 хворого — одnobічний пневмоторакс, 1 хворий помер унаслідок прогресуючої дихальної та серцево-судинної недостатності. Хворі знаходились на неінвазивній вентиляції легень (НІВЛ) у середньому 7 діб. Стан хворих покращувався на 2-гу — 3-тю добу після введення внутрішньовенного імуноглобуліну. На момент переводу в суміжні відділення (у середньому 14-та доба) динаміка захворювання покращувалася. Частота дихання (ЧД) — 23 за 1 хв. SpO₂ без O₂ — 92 %.

Десять пацієнтів, які не отримували ВВІГ, знаходились на лікуванні у ВАІТ та мали дихальну недостатність. Були підключені до неінвазивної ШВЛ. Вікова група пацієнтів від 55 до 79 років. У всіх пацієнтів діагностовано позагоспітальну двобічну полісегментарну пневмонію. Наявний негативний ПЛР-тест на SARS-CoV-2 (табл. 2). Дата надходження пацієнтів у ВАІТ — 7-й і 14-й дні з моменту появи симптомів захворювання. У всіх хворих були супутні патології: гіпертонічна хвороба; у 4 із 10 хворих — цукровий діабет 2-го типу; у 3 із 10 хворих — ожиріння; у 2 із 10 хворих — порушення серцевого ритму. У табл. 2 наведені усереднені значення показників. Усі пацієнти отримували лікування згідно з протоколом, окрім ВВІГ. За період лікування у 3 хворих

був діагностований двобічний спонтанний пневмоторакс, 4 хворих померло внаслідок прогресуючої дихальної та серцево-судинної недостатності. Хворі тривало знаходились на НІВЛ — у середньому більше 10 діб. Стан хворих покращувався на 7–8-му добу. Від'єднували від НІВЛ на 10-ту добу. На момент переводу в суміжні відділення (у середньому 14-та доба) динаміка захворювання покращувалася. ЧД — 23 за 1 хв. SpO₂ без O₂ — 88 %.

Висновки

Вищенаведені результати свідчать про позитивний ефект ВВІГ у комплексному лікуванні хворих на COVID-19, які знаходились на НІВЛ. Хворі, які отримували ВВІГ, знаходились на НІВЛ в середньому 7 діб. Стан хворих, рівень лімфоцитів та трансаміназ у хворих, які отримували ВВІГ, покращувалися на 2-гу — 3-тю добу. Перебування на НІВЛ було більш тривалим у хворих, які не отримували ВВІГ. Смертність у групі пацієнтів, які не отримували ВВІГ, була вище, ніж у хворих, які отримували ВВІГ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».
2. Наказ МОЗ України від 20.11.2020 № 2693 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».
3. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19).
4. Caroline Galeotti, Srini V. Kaveri, Jagadeesh Bayry. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19). Clin. Transl. Immunology. 2020 Oct 16. 9(10). e1198. doi: 10.1002/cti.1198.
5. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ. 2020. 371. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862> (Published 23 October 2020).
6. Kunzmann K. Intravenous Immunoglobulin Beneficial for Severe COVID-19. October 22, 2020.
7. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new>.
8. Payam Tabarsi, Saghar Barat, Hamidreza Jamaati, Sara Haseli, Majid Marjani. Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. International Immunopharmacology. Jan. 2021. 90. 107205.
9. Chenlu Huang. Efficacy Evaluation of Intravenous Immunoglobulin in Non-severe Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study Based on Propensity Score Matching. International Journal of Infectious Diseases. April 2021. 105. 525-531.
10. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. International journal of biological sciences. 2020. 16(10). 1678-1685.
11. Cao W. et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. Open forum infectious diseases. 2020. 7(3).

12. Verity R. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020. 20(6). 669-677.

13. Nguyen A.A. et al. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clinical Immunology.* 2020. 216. Article 108459.

14. Lai C.-C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. 55 (3). Article 105924.

15. Hartung H.P. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J. Neurol.* 2008. 255(Suppl. 3). 3-6.

16. Potekhin T. Immunomodulatory therapy COVID-19: focus on intravenous immunoglobulins.

17. Khanna N., Widmer A.F., Decker M. et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 46. 402-412.

18. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71. 762-768.

Отримано/Received 21.05.2021

Рецензовано/Revised 02.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021 ■

Information about authors

M.V. Mokina, anesthesiologist at the Department of AIT, Municipal non-profit enterprise "Izyaslav CRH", Izyaslav, Khmelnytsk region, Ukraine

O.D. Melnyk, doctor-anesthesiologist of VAIT of the Municipal non-profit enterprise "Izyaslav CRH", Izyaslav, Khmelnytsk region, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

M.V. Mokina, O.D. Melnyk

Municipal non-profit enterprise "Izyaslav CRH", Izyaslav, Ukraine

The effect of intravenous immunoglobulin on the course of acute respiratory disease COVID-19. Own observations

Abstract. The 2019 coronavirus disease (COVID-19) has infected people in many countries around the world. The discovery of an effective treatment for this disease, especially in severe cases, has been the subject of intensive scientific research. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effectiveness of intravenous immunoglobulin (IVIg) administration in patients with severe COVID-19 infection. Patients with acute respiratory disease COVID-19 who received intravenous immunoglobulin in the intensive care unit were examined. All patients underwent non-invasive ventilation and all patients had concomitant pathology. Twenty patients participated in the study, 10 patients received an infusion of intravenous immunoglobulin.

Patients who received IVIg were on invasive pulmonary ventilation for an average of 7 days, the condition of patients improved by days 2–3. At the time of transfer to adjacent departments (on average, day 14), the dynamics of the disease improved. Respiration rate was 23 per 1 min. SpO₂ without O₂ was 92 %. All patients presented with lymphopenia and increased transaminases level, the values of which normalized by days 2–3. When ultrasound examination of the lungs, there were no pulmonary consolidations in patients. Mortality in the group of patients who received IVIg was lower compared to patients who did not receive IVIg.

Keywords: coronavirus; COVID-19; immunoglobulins