

БРАДИКИНИН-ЗАВИСИМЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19 И ВОЗМОЖНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Аветисян Алла Ивановна (docamira@gmail.com)

ООО «Хэлс Мед», г. Одинцово, Московская область

Согласно исследованиям, SARS-CoV-2 использует рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) для проникновения в клетки-мишени [1], в результате чего установлено, что эффективность за действия АПФ2 является ключевым фактором вирулентности COVID-19.

Предполагается, что SARS-CoV-2, используя АПФ2, приводит к избыточному накоплению брадикинина, что вызывает ангионевротический отек [2, 3, 4].

АПФ2 экспрессируется в большинстве тканей. Главным образом белок находится на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, а также гладкомышечных клеток в большинстве органов. Кроме этого, мРНК для АПФ2 обнаружена в клетках головного мозга. Наличие АПФ2 на нейронах головного мозга и глии делает эти клетки чувствительными к инфицированию вирусом SARS-CoV-2, что может приводить к потере обоняния и развитию неврологического дефицита, наблюдаемых при заболевании COVID-19.

АПФ2 почти не обнаруживается в сыворотке, но экспрессируется в легких на бронхиолярных экзокринных клетках и пневмоцитах типа II. АПФ и АПФ2 оба играют роль в инактивации лигандов для рецепторов брадикинина [5]. АПФ главным образом инактивирует брадикинин, который является основным лигандом для рецепторов B2. Ингибирование АПФ связано с системным приобретенным ангионевротическим отеком, так как оно может привести к чрезмерному присутствию брадикинина, который активирует рецептор B2.

Интересно, что АПФ2 не инактивирует брадикинин, но может инактивировать des-Arg9-брадикинин, который является мощным лигандом рецептора B1 в легких [6], последний активируется провоспалительными цитокинами.

Без АПФ2, который использует вирус SARS-CoV-2, и который необходим для инактивации брадикинина, легочная среда и не только, склонны к сосудистой проницаемости, приводящей к ангиоотеку. Ангиоотек, вероятно, является признаком уже на ранней стадии заболевания, и может объяснить типичные компьютерные томограммы «матового стекла», которые идентичны при COVID-19 и ангионевротическом отеке, и чувство людей, что они «тонут». Брадикинин-зависимый ангионевротический отек легких с участием V1 и V2 рецепторов является важной особенностью COVID-19. Этот кинин-зависимый легочной отек должен быть таргетирован пока вирус присутствует. Противовоспалительные стратегии выигрывают время, но не разрешат болезнь самостоятельно до тех пор, пока присутствует вирус или брадикинин-зависимый ангионевротический отек не разрешен. Блокирование рецепторов V1 и V2 может улучшать прогноз заболевания. Следовательно должны быть эффективны быстродействующие препараты, используемые при лечении ангионевротического отека: антагонисты брадикининовых V2 рецепторов (икатибанд/физазир) – купируют ангиотек в течении часа [7], C1-ингибитор, свежезамороженная плазма, другие антагонисты брадикинина (салицилаты, глюкокортикоиды); перспективные антагонисты V1-рецепторов [3], человеческий рекомбинантный растворимый АПФ2, который проходит клинические испытания, и другие. Для профилактики ангионевротического отека используются облегченные андрогены, ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота и др.), C-1 ингибитор, прогестины [8].

Если методы лечения, основанные на гипотезе брадикининового ангионевротического отека при COVID-19, окажутся успешными, они могут значительно уменьшить страдания пациентов и спасти жизни, а также осуществить профилактику заболевания и его осложнений.

Список литературы

1. Hoffmann M., Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. BioRxiv 2020:2020.01.31. 929042.
2. Аветисян А.И. Covid-19. Доктор на работе, 2020:2020.05.11.
<https://www.doktornarabote.ru/publication/single/covid-19-264791>

3. van de Veerdonk, F.; Netea, M.G.; van Deuren, M.; van der Meer, J.W.; de Mast, Q.; Bruggemann, R.J.; van der Hoeven, H. Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. Preprints 2020, 2020040023 (doi: 10.20944/preprints202004.0023.v1).

Перевод на русский язык Аветисян А.И.:

<https://drive.google.com/file/d/1Yv75EpgN2KHX7eJYR7EqXRv-5CIpHkSI/view>

4. Jurado-Palomo J, Caballero T. Pathophysiology of Bradykinin-Mediated Angioedema: The Role of the Complement System. *A Compr Rev Urticaria Angioedema* 2017. DOI:10.5772/67704.

5. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio* 2018; 9: 1–15.

6. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 2018; 314: L17–31.

7. Murat Bas, M.D., *N Engl J Med* 2015; 372:418-425

8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангиоотеком, Российская ассоциация аллергологов и иммунологов. Москва 2013, 2019, 2020гг.