

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У СТАЦИОНАРНЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

О. А. Бургасова^{1,2}✉, С. В. Долинный³, В. Б. Тетова¹, Д. А. Огаркова², М. А. Одрноралов¹, В. В. Бакалин¹, С. В. Сметанина³, Н. А. Антипят³, М. В. Таранова⁴

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

³ Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Осложненное течение COVID-19 ассоциировано с феноменом нерегулируемого воспаления, синдромом избыточного выброса цитокинов, в том числе повышением уровня интерлейкина-6 (IL6). Для лечения пациентов с COVID-19 стали активно применять супрессивные средства с векторным блокированием цитокинов — моноклональные антитела к IL6 и его рецепторам. Терапевтическая эффективность различных биологических средств при COVID-19 пока недостаточно изучена. Целью исследования было оценить влияние антагониста рецептора IL6 тоцилизумаба на клиническое течение COVID-19 в сравнении с поддерживающей кортикостероидной терапией. В ретроспективном когортном исследовании наблюдали две группы пациентов ($n = 72$) со среднетяжелым течением COVID-19 и риском прогрессирования заболевания. Пациентам основной группы к стандартной терапии однократно вводили тоцилизумаб в дозе 400 мг. Проведен сравнительный анализ основных параметров клинико-лабораторного профиля и исходов заболевания в контрольных временных точках при использовании различных лечебных стратегий. Результаты применения тоцилизумаба у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 не продемонстрировали преимуществ его использования для снижения потребности в дополнительной кислородной поддержке и риска прогрессирования заболевания до тяжелой формы, а также числа летальных исходов по сравнению с поддерживающей терапией. Число летальных случаев составило 10 (19,2%) и 1 (5%) в группах с применением тоцилизумаба и поддерживающей терапии соответственно. Использование препаратов моноклональных антител у пациентов с COVID-19, возможно, требует избирательного подхода с учетом не только степени тяжести заболевания, коморбидности, но и сроков начала введения биологических супрессивных средств.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ингибитор IL6, тоцилизумаб, дексаметазон

Вклад авторов: О. А. Бургасова — инициатор исследования, дизайн, руководство клинической частью, подготовка рукописи; С. В. Долинный — анализ литературных источников, клинические наблюдения, обработка результатов; В. Б. Тетова — анализ литературных источников, редактирование статьи; Д. А. Огаркова — статистический анализ; М. А. Одрноралов, В. В. Бакалин — клинические наблюдения, обработка клинических и лабораторных данных; С. В. Сметанина — концепция исследования; Н. А. Антипят — руководство клинической частью исследования; М. В. Таранова — анализ литературных источников, обработка результатов.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы (протокол № 1 от 11 января 2021 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Александровна Бургасова
ул. Волоколамское шоссе, д. 47, стр. 8, корп. 5, г. Москва, 125310, Россия; olgaburgasova@mail.ru

Статья получена: 10.03.2022 **Статья принята к печати:** 03.04.2022 **Опубликована онлайн:** 15.04.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.015

EXPERIENCE OF TOCILIZUMAB IN HOSPITAL PATIENTS WITH MODERATE COVID-19

Burgasova OA^{1,2}✉, Dolinniy SV³, Tetova VB¹, Ogarkova DA², Odnorolov MA¹, Bacalin VV¹, Smetanina SV³, Antipyat NA³, Taranova MV⁴

¹ Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³ Clinical Hospital for Infectious Diseases №1, Moscow, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Severe form of COVID 19 has been linked to the phenomenon of dysregulated inflammation with excessive cytokine release and elevated interleukin 6 (IL6) levels. Suppressing agents enabling specific inhibition of cytokines, notably monoclonal antibodies to IL6 and its receptors, have been applied as a rescue therapy in COVID 19 despite the underexplored clinical scope for these biologic medications. This study aimed to evaluate the clinical utility of IL6 receptor antagonist tocilizumab in moderate symptomatic COVID 19 prone to aggravation. The retrospective cohort study enrolled two groups of hospitalized patients (a total of $n = 72$) diagnosed with moderate COVID-19. The main group received a single 400 mg dose of tocilizumab (TCZ) on top of standard therapy. The comparative analysis included statistical evaluation for a number of clinical and laboratory parameters at reference time points and disease outcomes with regard to treatment strategy. Overall, TCZ administration provided no advantages in terms of oxygen supplementation status, disease progression, or survival. Lethal cases constituted 19.2% (10 pts) and 5% (1 pt) in TCZ and comparison groups, respectively. The results indicate that administration of monoclonal antibody drugs in hospital patients with COVID-19 must follow differential schemes with regard to the disease severity and comorbidities, as well as proper commencement schedules.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, acute respiratory distress syndrome (ARDS), interleukin 6 (IL6) inhibitors, tocilizumab, dexamethasone

Author contribution: OA Burgasova — initiative and design, supervision of the clinical part of the study, writing of the manuscript; SV Dolinniy — literature review, clinical observations, data processing; VB Tetova — literature review, editing of the manuscript; DA Ogarkova — statistical analysis; MA Odnorolov, VV Bacalin — clinical observations, processing of clinical and laboratory data; SV Smetanina — concept; NA Antipyat — supervision of the clinical part of the study, MV Taranova — literature review, data processing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the ethics committee at the Clinical Hospital for Infectious Diseases №1 (Protocol 1 of January 11, 2021); all participants provided informed consent for the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga A. Burgasova
Volokolamskoe sh., 47, str. 8, korp. 5, Moscow, 125310, Russia; olgaburgasova@mail.ru

Received: 10.03.2022 **Accepted:** 03.04.2022 **Published online:** 15.04.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.015

Вспышка новой коронавирусной инфекции остается серьезной проблемой глобального здравоохранения, с которой связано более 4 млн смертей по состоянию на октябрь 2021 г. [1]

Несмотря на глобальную вакцинацию во многих странах, потребность в госпитализации по поводу COVID-19 будет по-прежнему иметь место из-за склонности вируса SARS-CoV-2 к мутации.

Иммунный ответ, как известно, играет крайне важную роль в контроле инфекционных заболеваний, а его нарушение представляет основную причину развития тяжелого респираторного дистресс-синдрома при вирусных заболеваниях, в том числе и при острых респираторных вирусных заболеваниях. Избыточная выработка провоспалительных цитокинов, именуемая как «цитокиновый шторм», представляет собой серьезное иммунологическое событие, которое индуцирует развитие тяжелого клинического синдрома, являющегося осложнением инфекционных и воспалительных заболеваний. «Цитокиновый шторм» и тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), вызванные коронавирусом (SARS-CoV-2), непосредственно связаны с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом [2–10].

Серьезным и не до конца решенным в глобальном формате клиническим вопросом является наличие безопасных и эффективных терапевтических средств для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. Продолжается совершенствование терапевтических схем, наряду с изучением лечебной эффективности различных лекарственных средств, включая моноклональные антитела.

Многие когортные и клинические исследования показали, что своевременное введение иммуномодулирующих препаратов пациентам с COVID-19 может существенно улучшить клинический статус, сократить время пребывания в стационаре и показатель выживаемости [11].

Ряд исследований терапевтической эффективности нейтрализующих моноклональных антител у пациентов с COVID-19 продемонстрировал снижение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и предотвращение прогрессирования заболевания [12–15].

Систематические обзоры тоже свидетельствуют о том, что рациональное применение тоцилизумаба у тяжелых и критически больных пациентов с COVID-19 позволяет предотвратить развитие необратимого поражения легких [16].

В результате метаанализа по оценке эффективности антагониста рецептора IL6 тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19, включавшего восемь рандомизированных клинических исследований ($n = 5340$) и 28 когортных наблюдательных исследований ($n = 15\,484$), получены совокупные данные высокого уровня достоверности, свидетельствующие о роли тоцилизумаба в снижении потребности искусственной вентиляции легких у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19. Доказательства со средним уровнем достоверности продемонстрировали связь терапии тоцилизумабом со снижением числа случаев неблагоприятного исхода и риска развития вторичных инфекций у пациентов с COVID-19 [17].

В то же время авторы обобщенного систематического обзора, посвященного обоснованию использования блокатора рецепторов IL6 для лечения COVID-19, пришли к выводу о недостаточности данных об его эффективности. Результаты обзора основаны на данных трех непрямым доклинических исследований и 28 клинических

исследований, включающих 5776 пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией и/или сепсисом, принимавших тоцилизумаб (до 20 июня 2020 г.) [18].

Кроме упомянутого систематического обзора опубликованы результаты клинических исследований RCT-TCZ-COVID, CORIMUNO, STOP-COVID [19–21]. Они тождественны в том, что наиболее часто исследуемый представитель этой группы — тоцилизумаб не имеет достоверной эффективности при легком и среднетяжелом течении COVID-19. Полученные результаты исследований не позволяют также однозначно судить об эффективности препаратов данной фармакологической группы при тяжелом течении заболевания. Для подтверждения многообещающих результатов лечения тоцилизумабом у пациентов с COVID-19 необходимо иметь больше рандомизированных исследований со значительным числом пациентов при изучении в различные сроки заболевания.

Целью исследования было изучить влияние моноклонального антитела тоцилизумаба на клиническое течение COVID-19 в сочетании с комплексной терапией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное когортное исследование проводили в городской клинической инфекционной больнице в период с 11.01.2021 по 31.12.2021. Исходные демографические, клинические и эпидемиологические данные были собраны из печатных и электронных медицинских карт. Диагноз COVID-19 окончательно подтверждали положительным результатом теста полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР) с выявлением SARS-CoV-2 в носоглоточном мазке.

Под нашим наблюдением находились 72 стационарных пациента со среднетяжелой формой COVID-19, согласно критериям, ВОЗ 2021 г. Все включенные в наблюдение пациенты имели те или иные факторы риска прогрессирования заболевания до тяжелой формы и были госпитализированы в среднем на $8 \pm 3,5$ день после появления симптомов. Пациенты были разделены на две группы: в основной принимали тоцилизумаб ($n = 52$); в группе сравнения — поддерживающая/плюс кортикостероидная (КС) терапия ($n = 20$).

Критерии включения: среднетяжелое течение COVID-19 с развившейся пневмонией и различной сопутствующей патологией, факторами риска прогрессирования заболевания (возраст ≥ 60 лет, сахарный диабет, хронические легочные и сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия и наличие рентгенологических признаков пневмонии); госпитализация на $8 \pm 3,5$ день после появления симптомов.

Критерии исключения: отсутствие характерных симптомов COVID-19; без пневмонии; прием других биологических лекарственных препаратов.

Клинический статус при поступлении оценивали на основании результатов: клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ; биохимического анализа крови, включая уровень С-реактивного белка (СРБ); рентгенологического исследования органов грудной клетки и наличия признаков пневмонии; пульсоксиметрии с определением показателя сатурации (SpO_2). Были также собраны результаты ПЦР-теста с обнаружением SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, необходимые для подтверждения диагноза COVID-19. В сравнительном анализе оценивали параметры первичной точки (исходные

Таблица 1. Спектр и встречаемость основных симптомов в группах

Симптом	Тоцилизумаб		Поддерживающая терапия/дексаметазон	
	(n = 52)		(n = 20)	
Слабость	n = 52	100%	n = 20	100%
Головная боль	n = 3	5.8%	n = 0	0%
Миалгия	n = 2	3.8%	n = 3	15%
Озноб	n = 46	88.5%	n = 14	70%
Сыпь	n = 2	3.8%	n = 1	5%
Гиперемия слизистой ротоглотки	n = 3	5.8%	n = 1	5%
Боль в горле	n = 5	9.6%	n = 1	5%
Заложенность носа	n = 0	0%	n = 0	0%
Кашель сухой	n = 33	63.5%	n = 12	60%
Кашель влажный	n = 4	7.7%	n = 0	0%
Боль в животе	n = 3	5.8%	n = 1	5%
Тошнота/рвота	n = 9	17.3%	n = 0	0%
Диарея	n = 11	21.2%	n = 2	10%
Нарушение сознания	n = 1	1.9%	n = 2	10%
Головокружение	n = 7	13.5%	n = 1	5%
Менингеальные знаки	n = 0	0%	n = 0	0%
Дизосмия	n = 4	7.7%	n = 1	5%
Дисгевзия	n = 1	1.9%	n = 0	0%

данные) и вторичной точки (данные клинико-лабораторного профиля после введения сравниваемых препаратов) в отмеченные временные интервалы в двух группах, а также число летальных случаев.

Пациенты основной группы (n = 52), проходившие курс лечения тоцилизумабом, были госпитализированы в разные сроки: на 1–5-й день болезни было госпитализировано 17,3% (n = 9); на 6–10-й день болезни было госпитализировано основное число пациентов — 61,5% (n = 32); 8 (15,4%) пациентов на 11–15-й день болезни; 3 (5,8%) пациента были госпитализированы после 15-го дня болезни. Возрастная структура пациентов группы, принимавшей тоцилизумаб: возраст 30–50 лет — 7 (13,5%) пациентов; 51–70 лет — 24 (46,2%) пациента; старше 71 года — 21 (40,3%). Из них 19 (36,5%) мужчин и 33 (63,5%) женщины.

Пациентам основной группы тоцилизумаб вводили однократно внутривенно капельно в дозе 400 мг на 10 ± 3,7 день болезни согласно нормативным методическим рекомендациям. В динамике проводили наблюдение и анализ клинических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов.

В группе сравнения (n = 20) пациенты, принимавшие дексаметазон, тоже были госпитализированы в разные сроки от начала заболевания: на 1–5-й день болезни — 4 (20%) пациента; на 6–10-й день болезни — 13 (65%) пациентов; на 11–15-й день болезни — 2 (10%) пациента; 1 пациент был госпитализирован после 15-го дня болезни. Возраст пациентов группы сравнения: 51–70 лет — 9 (45%) пациентов; старше 71 года — 11 (55%) пациентов. Из них 10 (50%) мужчин и 10 (50%) женщин. Согласно методическим рекомендациям МЗ РФ всем пациентам группы сравнения был назначен дексаметазон (в/в) на 8 ± 3,7-й день болезни в дозе 4 мг 2 раза/сут. Спектр и встречаемость клинических симптомов в сравниваемых группах представлены в табл. 1. Первичные данные, динамика основных показателей и исходы в сравниваемых группах пациентов, принимающих тоцилизумаб и находящихся на поддерживающей терапии (плюс дексаметазон), представлены в табл. 2. Пациенты в

основной группе были сопоставимы по возрасту (68 лет (59–80,5)) с пациентами в группе поддерживающей терапии (72,5 года (64,5–82); p < 0,308). Пациенты основной группы были госпитализированы в тождественные сроки от начала заболевания (8 (6–10) дней от появления симптомов) с пациентами группы поддерживающей терапии (8 (6,5–8,5) дней; p < 0,505). Средние значения исходных лабораторных показателей в обеих группах были сопоставимы.

Пациенты в основной группе проходили курс лечения биологическим препаратом в среднем на 10-й (8–12) день болезни. В то время как пациентам сравниваемой группы проводили терапию дексаметазоном в среднем с 8-го (5,5–10) дня болезни. Эквивалентное число пациентов находилось на стероидной терапии в основной группе и в группе поддерживающей терапии (100%). Ни один из наблюдаемых пациентов в обеих группах не принимал другие иммуносупрессивные препараты, такие как леволимиб, барицитиниб.

Статистический анализ показателей проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics ver. 26 (IBM; США). Распределение большинства количественных параметров отличалось от нормального (p > 0,05; критерий Шапиро–Уилка), поэтому при описании использовали непараметрические характеристики (Me [IQR]). Для анализа количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни для сравнения значений между независимыми группами (с приемом тоцилизумаба и без тоцилизумаба). Для анализа связанных выборок использовали ранговый критерий Уилкоксона, при анализе качественных показателей — критерий χ^2 Пирсона или точный тест Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ основных клинико-лабораторных параметров в динамике показал значительное (10-кратное) снижение сывороточного уровня СРБ через 24 ч после введения тоцилизумаба (p < 0,001) до 7 мг/л (3,5–41,5 мг/л). Лечение тоцилизумабом ассоциировалось с достоверным (p < 0,001)

Таблица 2. Исходные данные, динамика основных показателей и исходы в сравниваемых группах пациентов, принимающих тоцилизумаб и находящихся на поддерживающей терапии (+дексаметазон)

Показатель	Тоцилизумаб (n = 52)	Поддерживающая терапия/дексаметазон (n = 20)	p
Демографические данные			
Возраст	68 [59–80,5]	72,5 [64,5–82]	0,308 (критерий Манна–Уитни)
Пол	Муж.: 19 (36,5%) Жен.: 33 (63,5%)	Жен.: 10 (50%) Муж.: 10 (50%)	
День болезни при поступлении	8 [6–10]	8 [6,5–8,5]	0,505 (критерий Манна–Уитни)
День болезни на момент введения	10 [8–12]	8 [5,5–10]	0,022* (критерий Манна–Уитни)
Сопутствующие заболевания			
Артериальная гипертензия	39 75%	16 80%	0,764 (критерий χ^2)
Сердечно-сосудистые	25 48%	14 70%	0,118 (критерий χ^2)
Сахарный диабет	12 23%	6 30%	0,762 (критерий χ^2)
Заболевание легких	11 21%	3 15%	0,744 (точный критерий Фишера)
Ожирение	(известно 46) 28 61%	(известно 16) 4 25%	0,020* (критерий χ^2)
Клинические проявления			
Температура изначально	36,8 [36,6–37,4]	36,8 [36,6–37,35]	0,845 (критерий Манна–Уитни)
Температура, 4 дня после введения	36,6 [36,45–36,8]	36,65 [36,5–36,8]	0,978 (критерий Манна–Уитни)
Сатурация изначально	95,5 [93–96,5]	95,5 [94,5–97]	0,318 (критерий Манна–Уитни)
Сатурация, 4 дня после введения	96 [94–97]	96 [95–98]	0,247 (критерий Манна–Уитни)
Результаты лабораторных тестов			
Лейкоциты, абс изначально	7 [5,2–9]	7,05 [6,20–10,05]	0,427 (критерий Манна–Уитни)
Лейкоциты, абс, 4 дня после введения	5,7 [4,2–11]	8,35 [5,8–10,5]	0,075 (критерий Манна–Уитни)
Лимфоциты, абс изначально	1,23 [0,84–1,57]	1,24 [0,85–1,64]	0,832 (критерий Манна–Уитни)
Лимфоциты, абс, 4 дня после введения	1,09 [0,70–1,75]	1,62 [1,14–1,84]	0,107 (критерий Манна–Уитни)
СРБ изначально	72 [28,5–130,5]	74 [39,5–105,5]	0,977 (критерий Манна–Уитни)
СРБ, 24 ч после введения	7 [3,5–41,5]	6 [5–12,5]	0,945 (критерий Манна–Уитни)
Ферритин изначально	499,5 [251–1033]	319 [295–399]	0,872 (критерий Манна–Уитни)
Ферритин, 24 ч после введения	708 [375–904]	1252 [783–1500]	0,127 (критерий Манна–Уитни)
Интерлейкин изначально	37 [19–182]	12 [7–439]	0,479 (критерий Манна–Уитни)
Интерлейкин 24 ч после введения	319 [167–807,5]	16 [8–37]	0,017* (критерий Манна–Уитни)
Прокальцитонин изначально	0,14 [0,08–0,22]	0,23 [0,10–6,10]	0,497 (критерий Манна–Уитни)
Прокальцитонин 24 ч после введения	0,145 [0,06–0,16]	0,14 [0,08–0,18]	0,859 (критерий Манна–Уитни)
Д-димер изначально	359 [189–937]	391,5 [163–1193]	0,903 (критерий Манна–Уитни)
Д-димер 24 ч после введения	385 [297–1130]	332 [252–1009]	0,618 (критерий Манна–Уитни)
ЛДГ изначально	312 [275–422]	385 [265–443]	0,737 (критерий Манна–Уитни)
ЛДГ 24 ч после введения	341 [280–522]	245 [197–324]	0,005* (критерий Манна–Уитни)
Тромбоциты изначально	156 [135,5–193,5]	172 [143–185]	0,499 (критерий Манна–Уитни)
Тромбоциты 24 ч после введения	231 [175–300]	274,5 [222–357]	0,099 (критерий Манна–Уитни)
Летальность	10 (19,2%)	1 (5%)	0,275 (точный критерий Фишера)

увеличением числа тромбоцитов в периферической крови через 24 ч от момента введения препарата. Однако в данной группе пациентов не было отмечено положительной динамики по показателю ЛДГ, уровень которого достоверно ($p < 0,005$) увеличился и составил 341 ЕД/л (280–522 ЕД/л), а также показателю сатурации. Динамика опорных показателей у пациентов, принимавших тоцилизумаб, представлена в табл. 3.

Анализ основных клинико-лабораторных показателей в сравниваемой группе пациентов, принимавших только дексаметазон за тот же контрольный период,

показал тождественную положительную динамику по следующим показателям: СРБ — 11-кратное снижение относительно исходного уровня ($p < 0,001$); увеличение числа тромбоцитов в периферической крови ($p < 0,002$) до 274,5 (222–357) без влияния на показатель сатурации. Динамика опорных показателей у пациентов, принимавших дексаметазон, представлена в табл. 4.

Исходы во время госпитализации в инфекционном стационаре в основной группе: умерло 10 больных (19,2%): 1 (1,9%) пациент в возрасте до 60 лет; в возрастной группе старше 60 лет умерло 9 (17,3%) человек.

Таблица 3. Оценка динамики опорных показателей у пациентов, принимавших тоцилизумаб

Показатель	Исходно	Контрольный после введения	<i>p</i>
Температура	36,8 [36,6–37,4]	36,6 [36,45–36,8]	< 0,001* (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Сатурация	95,5 [93–96,5]	96 [94–97]	0,161 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Лейкоциты	7 [5,2–9]	5,7 [4,2–11]	0,945 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Лимфоциты	1,23 [0,84–1,57]	1,09 [0,70–1,75]	0,637 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
СРБ	72 [28,5–130,5]	7 [3,5–41,5]	< 0,001* (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Ферритин	499,5 [251–1033]	708 [375–904]	0,859 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Интерлейкин	37 [19–182]	319 [167–807,5]	0,144 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Прокальцитонин	0,14 [0,08–0,22]	0,145 [0,06–0,16]	0,498 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Д-димер	359 [189–937]	385 [297–1130]	0,878 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
ЛДГ	312 [275–422]	341 [280–522]	0,020* (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Тромбоциты	156 [135,5–193,5]	231 [175–300]	< 0,001* (критерий Уилкоксона для связанных выборок)

Исходы во время госпитализации в инфекционном стационаре в группе поддерживающей терапии/плюс дексаметазон: умер 1 (5%) человек в возрасте старше 60.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Терапевтическая стратегия с использованием препаратов моноклональных антител у пациентов с COVID-19 имеет ограничения по многим аспектам, включая ограничения по профилю безопасности, экономической затратности и недоказанной эффективности. Согласно рекомендациям ВОЗ, применение тоцилизумаба рекомендовано исключительно пациентам с критическим течением COVID-19. Однако в методических рекомендациях РФ предложено использовать данную стратегию лечения стационарным пациентам не только с тяжелым течением, но и со среднетяжелыми вариантами COVID-19 и факторами риска прогрессирования заболевания [22]. На сегодняшний день тоцилизумаб широко применяют в профильных больницах при лечении пациентов с COVID-19. Однако данные клинических испытаний тоцилизумаба и результаты реальной клинической практики все еще противоречивы.

В нашей оценке клинической эффективности тоцилизумаба у лиц с факторами риска мы исследовали общепринятые факторы риска прогрессирования заболевания, среди них и уровень СРБ, SpO₂. Следует отметить, что у наблюдаемой когорты пациентов лечение тоцилизумабом было связано с положительной динамикой некоторых лабораторных показателей: СРБ, тромбоциты.

Однако достоверного снижения риска прогрессирования заболевания до тяжелой формы в сравниваемых группах отмечено не было. После госпитализации респираторная поддержка требовалась в основной группе 37 (71,2%) пациентам, а в группе поддерживающей терапии — 9 (45%) пациентам. В основной группе 5 (9,6%) пациентов имели отрицательную динамику по синдрому дыхательной недостаточности, в группе с поддерживающей терапией — 1 (5%) пациент. Летальность пациентов в основной группе составила 10 (19,2%) пациентов, тогда как в группе поддерживающей терапии — 1 пациент (5%)

Наблюдаемое в когорте наших пациентов повышение уровня IL6 и резкое снижение уровня СРБ на фоне применения тоцилизумаба свидетельствуют об улучшении гипертосспалительного статуса, что отражено во многих наблюдениях и систематическом обзоре индивидуальных данных пациентов с обобщением начальных характеристик и клинических исходов пациентов с COVID-19, находящихся на терапии биологическим препаратом [23].

В нашем наблюдении было затруднительно выявить согласующиеся причинные факторы между первичной и конечной точками. Можем предположить, что поздняя госпитализация и связанное с ней позднее начало терапии тоцилизумабом стали причиной прогрессирования заболевания. Наши суждения согласуются с выводами ряда зарубежных исследований, свидетельствующими о том, что группа пациентов с поздним началом терапии тоцилизумабом чаще нуждалась в кислородной поддержке. Эти данные указывают на целесообразность более раннего назначения тоцилизумаба с целью

Таблица 4. Оценка динамики опорных показателей у пациентов, принимавших дексаметазон

Показатель	Исходно	Контрольный после введения	<i>p</i>
Температура	36,8 [36,6–37,35]	36,65 [36,5–36,8]	0,005 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Сатурация	95,5 [94,5–97]	96[95–98]	0,810 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Лейкоциты	7,05 [6,20–10,05]	8,35 [5,8–10,5]	0,140 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Лимфоциты	1,24 [0,85–1,64]	1,62 [1,14–1,84]	0,121 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
СРБ	74 [39,5–105,5]	6 [5–12,5]	0,001* (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Ферритин	319 [295–399]	1252 [783–1500]	1,000 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Интерлейкин	12 [7–439]	16 [8–37]	Только для одного пациента известны значения в обеих точках
Прокальцитонин	0,23 [0,10–6,10]	0,14 [0,08–0,18]	Только для одного пациента известны значения в обеих точках
Д-димер	391,5 [163–1193]	332 [252–1009]	0,500 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
ЛДГ	385 [265–443]	245 [197–324]	0,893 (критерий Уилкоксона для связанных выборок)
Тромбоциты	172 [143–185]	274,5 [222–357]	0,002* (критерий Уилкоксона для связанных выборок)

предотвращения прогрессирования синдрома генерализованного воспаления [21, 23]. Возможно, дополнительные малоизученные факторы помогут лучше объяснить неэффективность лечения тоцилизумабом. Поскольку потенциальные факторы вирулентности, связанные с вирусной мутацией и вирусной нагрузкой, не были изучены в настоящей работе, для детального выяснения факторов, связанных с ограничениями терапии тоцилизумабом, резонно опираться на более масштабные продолжающиеся когортные исследования, учитывающие мутации вируса.

При проведении анализа были учтены основные демографические факторы, такие как возраст, пол и сопутствующие заболевания. В течение периода наблюдения протоколы ведения пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 значительно не были изменены, однако имело место распространение различных вариантов SARS-CoV-2, в том числе и в РФ. В то же время наше наблюдение имеет ряд ограничений. Одним из них является меньшее число пациентов сравниваемой группы в отношении группы, принимавшей тоцилизумаб. Во-вторых, наблюдение проводили только в одной больнице и отдаленные результаты после направления пациентов

в учреждения амбулаторного звена не оценивали. Кроме того, имеет место еще одно ограничение: несмотря на подтверждение диагноза COVID-19 с помощью ОТ-ПЦР, мутации SARS-CoV-2 и уровень вирусной нагрузки нами не учитывались.

ВЫВОДЫ

Данное ретроспективное когортное исследование, в котором оценивали результаты лечения тоцилизумабом пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, не продемонстрировало снижения риска прогрессирования заболевания до тяжелой формы и числа летальных случаев, что обусловлено рядом причин, основная из которых — позднее начало терапии. В связи с этим при лечении пациентов с COVID-19 препаратами моноклональных антител соответствующие условия и показания должны быть учтены и скорректированы в клинической практике. Целесообразно продолжение исследований по оценке клинической эффективности различных медикаментозных стратегий, включая биологическую, противовирусную и другие, с целью определения опорных критериев их инициации у различных групп пациентов.

Литература

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (2021). Available from: <https://covid19.who.int/> (Accessed 19 October, 2021).
2. Song P, Li W, Xie J, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 280–7. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.017.
3. Zhao Z, Wei Y, Tao C. An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection. *Clin Immunol*. 2021; 222: DOI: 10.1016/j.clim.2020.108615.
4. Moradian N, Gouravani M, Salehi MA, et al. Cytokine release syndrome: inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality. *Eur Cytokine Netw*. 2020; 31 (3): 81–93. DOI: 10.1684/ecn.2020.0451.
5. Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021; 11 (1): DOI: 10.3390/biom11010091.
6. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110698.
7. Zhou Z, Price C. Overview on the use of IL6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020; 29 (12): 1407–12. DOI: 10.1080/13543784.2020.1840549.
8. Chen J, Zhang L, Hou H, et al. Interleukin 6 signaling blockade treatment for cytokine release syndrome in COVID 19 (Review). *Exp Ther Med*. 2021; 21 (1): 24. DOI: 10.3892/etm.2020.9456.
9. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–4. DOI: 1126/science. Abb 8925.
10. Kumar A, Shama A, Tirpude NV, Sharma S, Padwad YS, Kumar S. Pharmac-immunomodulatory interventions for averting cytokine storm-linked disease severity in SARS-CoV-2 infection. *Inflammopharmacology*. 2022 Jan 20: 1–27. DOI: 10.1007/s10787-021-00903-x. Online ahead of print. PMID: 35048262.
11. Jiang Y, Rubin L, Peng T, Liu L, Xing X, Lazarovici P, Zheng W. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy. *Int J Biol Sci*. 2022 Jan 1; 18 (2): 459–72. DOI: 10.7150/ijbs.59272. eCollection 2022. PMID: 35002503.
12. Group A-TL-CS. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients With Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 384 (10): 905–14. DOI: 10.1056/NEJMoa2033130.
13. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients With Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 384 (3): 238–51. DOI: 10.1056/NEJMoa2035002.
14. Verderese JP, Stepanova M, Lam B, Racila A, Kolacevski A, Allen D, et al. Neutralizing Monoclonal Antibody Treatment Reduces Hospitalization for Mild and Moderate COVID-19: A Real-World Experience. *Clin Infect Dis*. 2021; DOI: 10.1093/cid/ciab579.
15. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients With Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384 (3): 229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849.
16. Kulanthaivel S, Kaliberdenko VB, Balasundaram K, Shtrenshis MV, Scarpellini E, Abenavoli L. Tocilizumab in SARS-CoV-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm: A Narrative Review. *Rev Recent Clin Trials*. 2021; 16 (2): 138–45. DOI: 10.2174/1574887115666200917110954. PMID: 32940187 Review.
17. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Aug; 27 (8): 1076–82. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.019. Epub 2021 Apr 27.
18. Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoretto C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology*. 2021 Jan-Feb; 27 (1): 52–66. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32713784.
19. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181 (1): 24–31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
20. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (24): 2333–44. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
21. Verderese JP, Stepanova M, Lam B, Racila A, Kolacevski A, Allen D, et al. Neutralizing Monoclonal Antibody Treatment Reduces Hospitalization for Mild and Moderate COVID-19: A Real-World Experience. *Clin Infect Dis*. 2021; DOI: 10.1093/cid/ciab579.
22. Временные методические рекомендации № 14 от 27.12.2021 «Профилактика, диагностика и лечение новой

коронавирусной инфекции (COVID-19)».

23. Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with

tocilizumab: An individual patient data systematic review. *J Med Virol.* 2020 Nov; 92 (11): 2516–22. DOI: 10.1002/jmv.26038. Epub 2020 Jun 9.

References

- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (2021). Available from: <https://covid19.who.int/> (Accessed 19 October, 2021).
- Song P, Li W, Xie J, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta.* 2020; 509: 280–7. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.017.
- Zhao Z, Wei Y, Tao C. An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection. *Clin Immunol.* 2021; 222: DOI: 10.1016/j.clim.2020.108615.
- Moradian N, Gouravani M, Salehi MA, et al. Cytokine release syndrome: inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality. *Eur Cytokine Netw.* 2020; 31 (3): 81–93. DOI: 10.1684/ecn.2020.0451.
- Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules.* 2021; 11 (1): DOI: 10.3390/biom11010091.
- Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110698.
- Zhou Z, Price C. Overview on the use of IL6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020; 29 (12): 1407–12. DOI: 10.1080/13543784.2020.1840549.
- Chen J, Zhang L, Hou H, et al. Interleukin 6 signaling blockade treatment for cytokine release syndrome in COVID 19 (Review). *Exp Ther Med.* 2021; 21 (1): 24. DOI: 10.3892/etm.2020.9456.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368 (6490): 473–4. DOI: 1126/science. Abb 8925.
- Kumar A, Sharma A, Tirpude NV, Sharma S, Padwad YS, Kumar S. Pharmac-immunomodulatory interventions for averting cytokine storm-linked disease severity in SARS-CoV-2 infection. *Inflammopharmacology.* 2022 Jan 20: 1–27. DOI: 10.1007/s10787-021-00903-x. Online ahead of print. PMID: 35048262.
- Jiang Y, Rubin L, Peng T, Liu L, Xing X, Lazarovici P, Zheng W. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy. *Int J Biol Sci.* 2022 Jan 1; 18 (2): 459–72. DOI: 10.7150/ijbs.59272. eCollection 2022. PMID: 35002503.
- Group A-TL-CS. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients With Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 384 (10): 905–14. DOI: 10.1056/NEJMoa2033130.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients With Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 384 (3): 238–51. DOI: 10.1056/NEJMoa2035002.
- Verdere JP, Stepanova M, Lam B, Racila A, Kolacevski A, Allen D, et al. Neutralizing Monoclonal Antibody Treatment Reduces Hospitalization for Mild and Moderate COVID-19: A Real-World Experience. *Clin Infect Dis.* 2021; DOI: 10.1093/cid/ciab579.
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients With Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (3): 229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849.
- Kulanthaivel S, Kaliberdenko VB, Balasundaram K, Shtrenshis MV, Scarpellini E, Abenavoli L. Tocilizumab in SARS-CoV-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm: A Narrative Review. *Rev Recent Clin Trials.* 2021; 16 (2): 138–45. DOI: 10.2174/1574887115666200917110954. PMID: 32940187 Review.
- Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Aug; 27 (8): 1076–82. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.019. Epub 2021 Apr 27.
- Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoretti C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology.* 2021 Jan-Feb; 27 (1): 52–66. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32713784.
- Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181 (1): 24–31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (24): 2333–44. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
- Verdere JP, Stepanova M, Lam B, Racila A, Kolacevski A, Allen D, et al. Neutralizing Monoclonal Antibody Treatment Reduces Hospitalization for Mild and Moderate COVID-19: A Real-World Experience. *Clin Infect Dis.* 2021; DOI: 10.1093/cid/ciab579.
- Vremennye metodicheskie rekomendacii # 14 ot 27.12.2021 «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)». Russian.
- Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. *J Med Virol.* 2020 Nov; 92 (11): 2516–22. DOI: 10.1002/jmv.26038. Epub 2020 Jun 9.