

## **ТОЦИЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

*Гавриленко Л.Н., Кожанова И.Н., Романова И.С.*

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Минск, Беларусь*

*clinicfarm@bsmu.by*

*Наиболее значимым в терапии тяжёлой формы COVID-19 с нарастающим острым респираторным дистресс-синдромом является применение моноклональных антител. В связи с тем, что моноклональные антитела обладают выраженным иммуносупрессивным действием, были разработаны жесткие критерии для назначения данного лекарственного препарата off-label, которые впервые были прописаны в приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.04.2020г № 488 «Об отдельных вопросах оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19».*

**Ключевые слова:** *коронавирусная инфекция, тоцилизумаб.*

## **TOCILIZUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19**

*Gavrilenko L.N., Kozhanova I.N., Romanova I.S.,*

*Belarusian State Medical University*

*Minsk, Belarus*

*The most significant in the treatment of severe COVID-19 with increasing acute respiratory distress syndrome is the use of monoclonal antibodies. Due to the fact that monoclonal antibodies have a pronounced immunosuppressive effect, strict criteria were developed for the prescription of this drug off-label, which were first prescribed in the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 11.11. with COVID-19 infection».*

**Key words:** *coronavirus infection, tocilizumab.*

Одним из важнейших патогенетических механизмов, который приводит к летальному исходу является прогрессирование острого респираторного-дистресс-синдрома (ОРДС). В наиболее тяжёлых случаях пациенты переводятся на искусственную вентиляцию лёгких. Несмотря на массивное поражение легочной ткани и неспособности поражённых участков участвовать в газообмене, при подключении пациентов к аппарату искусственной вентиляции легких здоровые участки в которые проводится кислородно-воздушная смесь под давлением частично компенсирует этот процесс [1,2].

Также при генерализации коронавирусной инфекции запускаются аутоимунные механизмы заболевания, которые в частности приводят к изменениям в свёртывающей системе крови, которые клинически проявляются в виде тромбозов различных локализаций, поэтому на фоне COVID-19 нередко встречаются инфаркты миокарда и инсульты, особенно у молодых пациентов, для которых данная патология ранее была не характерна [3]. Поэтому при лечении COVID-19 на госпитальном этапе широко применяется антикоагулянтная терапия, и дозы антикоагулянтов подбираются индивидуально по результатам состояния свёртывающей системы крови каждого пациента [3, 4].

Большинство пациентов переносит коронавирусную инфекцию в бессимптомной или лёгкой форме. По данным главного эпидемиолога США Энтони Фаучи бессимптомное носительство может составлять от 25 до 50% от всех заразившихся. Однако у ряда пациентов заболевание протекает в среднетяжёлой и тяжёлой форме, особенно это опасно для пациентов с факторами риска. Основным патогенетическим механизмом тяжёлой формы COVID-19 является развитие «цитокинового шторма» (5). Так как на данный момент отсутствует эффективная этиотропная терапия, важным звеном является прерывание патогенеза заболевания, но препаратов с абсолютной доказанной эффективностью нет. На данный момент считается что COVID-19 является гормонзависимым заболеванием, с основным аутоимунным механизмом. Поэтому наиболее перспективными препаратами являются те, которые способны подавлять аутоимунные процессы – прежде всего это глюкокортикоиды и ингибиторы интерлейкина-6 [6].

В соответствии с действующим в настоящее время приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.07.2021 г. №900 «Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и признании утратившими силу отдельных приказов Министерства здравоохранения или их структурных элементов» такими препаратами являются дексаметазон, метилпреднизолон, тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб. Все эти препараты показаны к применению на госпитальном этапе лечения, однако необходимо помнить о том, что эти препараты используются прежде всего для подавления иммунитета, поэтому для них прописаны строгие критерии назначения, введения и противопоказания, так как несвоевременное раннее их назначение может приводить к преждевременному «затормаживанию» иммунитета в момент, когда организм активно элиминирует вирус SARS-CoV-2 и это может привести к летальному исходу в результате ятрогении.

Исследования показали, что своевременное введение ингибиторов ИЛ-6 предположительно снижает частоту летальных исходов у пациентов с COVID-19. Так как ведущая роль развития тяжёлой формы заболевания отводится развитию «цитокинового шторма», то важным моментом лечения является своевременное определение старта этого процесса, и переход к более «агрессивному» лечению. Лабораторная диагностика является одним из основных инструментов, который позволяет принять правильное решение. Основные параметры, которые могут свидетельствовать о начале «цитокинового шторма» это прежде всего значительное повышение уровня ИЛ-6, однако в ряде учреждений отсутствует возможность в кратчайшие сроки проверить этот параметр, поэтому используются другие маркёры, свидетельствующие о нарастании воспалительного синдрома и утяжелении состояния – это значительное увеличение с-реактивного белка, снижение сатурации, развитие внелегочных дисфункций, потребность в респираторной поддержке неинвазивными и инвазивными методами. С 24 апреля 2020г. в клиническую практику при лечении COVID-19 в Республике Беларусь было включено лекарственное средство тоцилизумаб. В ноябре 2020г в Приказе

Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1195 уточнены показания к назначению тоцилизумаба.

Учитывая вариабельность течения коронавирусной инфекции, крайне важным является оценка обоснованности введения тоцилизумаба нуждающимся в нём пациентам и наличие показаний, особенно учитывая то, что препарат используется off-label. С этой целью за период декабрь 2020 – январь 2021 г в пяти клиниках г. Минска было проведено ретроспективное исследование на основании первичной медицинской документации. Предметом анализа являлись сведения о количестве тоцилизумаба, реализованного в стационаре по данным аптеки стационара; клиническая характеристика пациентов, которым тоцилизумаб назначался; особенности использования тоцилизумаба (дозы, кратность, время введения); исходы заболевания у пациентов. Проведена оценена клинико-лабораторной характеристики пациентов, включая уровень ферритина, С-реактивного белка, D-димера, интерлейкина-6, в зависимости от тяжести заболевания. Определены критерии назначения рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением заболевания и его эффективность. В каждом случае назначение тоцилизумаба осуществлялось по решению врачебного консилиума и после получения информированного согласия пациента на его введение. Анализ обоснованности назначения тоцилизумаба показал, что у всех пациентов было отмечено прогрессивное нарастание дыхательной недостаточности, которое сопровождалось высокой лихорадкой, ростом показателей СРБ, все они нуждались в поддерживающей кислородотерапии в день введения тоцилизумаба. Была установлена необходимость в каждом конкретном случае тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая может опережать изменения в лабораторных показателях. По результатам ретроспективного наблюдения выявлена достаточно быстрое улучшение общего статуса пациентов, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности. Необходимо подчеркнуть важность соблюдения оптимального времени введения препарата в период нарастания «цитокинового шторма», которое приходится на период с 8–9-го дня от начала заболевания, до перевода пациента на ИВЛ.

Таким образом, назначение тоцилизумаба обосновано и проводится в соответствии с положениями приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.07.2021 г. №900 «Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и признании утратившими силу отдельных приказов Министерства здравоохранения или их структурных элементов». Необходимо продолжить контроль за эффективностью и безопасностью применения тоцилизумаба в клинической практике.

### **Список литературы**

1. Xie Z., Lin Y., Chen Y. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1). J. Biomed. Sc.2019;(26)84.

2. Cinzerling V. A. Voprosy patomorfogeneza novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / V.A. Cinzerling, M.A. Vashukova, M.V. Vasil'eva, A.N. Isakov i dr. // Zhurnal infektologii. – 2020. –Т.2. – S.5-11.
3. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals org. published.* 2020;(0):5 Available from: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
4. Lisa K. Moores, Tobias Tritschler, Shari Brosnahan, Marc Carrier, Jacob F. Collen, Kevin Doerschug, Aaron B. Holley, David Jimenez, Gregoire LeGal, Parth Rali, Philip Wells. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>.
5. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. *JAMA. Intern Med.* 2020.
6. Lui T., Zhang J., Yang Y., et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv.* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>.
7. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.07.2021 г. №900 «Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и признании утратившими силу отдельных приказов Министерства здравоохранения или их структурных элементов».