

Гавриленко Л.Н.¹, Кожанова И.Н.¹, Романова И.С.¹, Давидовская Е.И.², Литвинова Т.И.³, Дедюшко Г.В.⁴, Павлющенко О.А.⁵, Бавыкина Н.П.⁶, Кенденков О.И.⁷, Садовская О.Г.⁸, Тимофеева М.А.⁹, Шаранова О.А.⁷, Чайковская Г.В.¹⁰, Якушева Т.Н.¹¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

³ Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

⁴ Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

⁵ Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь

⁶ 3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

⁷ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

⁸ 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁹ 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

¹⁰ 5-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

¹¹ 1-я городская клиническая больница Минск, Беларусь

Gavrilenko L.¹, Kozhanova I.¹, Romanova I.¹, Davidovskaya E.², Litvinova T.³, Dedyushko G.⁴, Pavlyushchenko O.⁵, Bavykina N.⁶, Kendenkov O.⁷, Sadovskaya O.⁸, Timofeeva M.⁹, Sharanova O.⁷, Chaikovskaya G.¹⁰, Yakusheva T.¹¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

³ Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

⁴ Brest regional hospital, Brest, Belarus

⁵ Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

⁶ 3 st City Clinical Hospital - E.V. Klumova, Minsk, Belarus

⁷ City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

⁸ 6 th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁹ 10 th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

¹⁰ 5 City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

¹¹ 1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Практика применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 (результаты ретроспективного мониторинга)

Practice of Tocilizumab Application in Patients with COVID-19 (Results of Retrospective Monitoring)

Резюме

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1.

Цель. Установить обоснованность применения тоцилизумаба, эффективность, переносимость и безопасность режима дозирования тоцилизумаба при включении его в схему лечения пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование методом ретроспективного мониторинга с использованием данных медицинских историй болезни стационарного пациента за период декабрь 2020 г. – январь 2021 г. 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. В исследовании принимали участие врачи – клинические фармакологи учреждений здравоохранения г. Минска, Гомельской, Гродненской и Брестской областей, ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии».

Выводы. Назначение тоцилизумаба было обосновано и проводилось в соответствии с показаниями, отраженными в приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.11.2020 № 1195 «Временные рекомендации об организации оказания помощи пациентам с инфекцией COVID-19».

Ключевые слова: тоцилизумаб, коронавирусная инфекция, ретроспективное исследование.

Abstract

Tocilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 (IL-6) receptor from the IgG1 immunoglobulin subclass.

Purpose. To establish the validity of the use of tocilizumab, as well as the efficacy, tolerability and safety of the dosing regimen of tocilizumab when included in the treatment regimen for patients with coronavirus infection.

Materials and methods. A retrospective study was carried out using the method of retrospective monitoring using data from medical histories of an inpatient for the period December 2020 – January 2021. The subject of the analysis was information on the amount of tocilizumab realized in the hospital according to the data of the hospital pharmacy; clinical characteristics of patients to whom tocilizumab was prescribed; features of the use of tocilizumab (dose, frequency, time of administration); disease outcomes in patients. Clinical pharmacologists take part from clinics in Minsk, Gomel, Grodno and Brest regions, the Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology.

Conclusions. The appointment of tocilizumab was justified and carried out in accordance with the indications reflected in the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 11.11.2020 No. 1195 "Temporary recommendations on the organization of care for patients with COVID-19 infection".

Keywords: tocilizumab, coronavirus infection, retrospective study.

■ ВВЕДЕНИЕ

С первого зарегистрированного в Китае случая инфекции COVID-19 прошло уже почти два года, и в течение всего этого времени ученые и врачи всего мира пытаются найти оптимальную схему лечения, которая позволит достичь наиболее высокого уровня выживаемости пациентов.

Первый случай инфекции COVID-19 в Республике Беларусь был подтвержден 28 февраля 2020 г. у студента БНТУ – гражданина Ирана, который прибыл в страну авиарейсом из г. Баку. С этого момента в стране началось накопление собственного опыта по лечению инфицированных пациентов и уходу за ними. Согласно официальной статистике, первый летальный исход был зарегистрирован 30 марта 2020 г., на тот момент,

по данным Министерства здравоохранения, в стране уже было 152 официально зарегистрированных случая коронавирусной инфекции. Весной 2020 г. мировым сообществом уже был накоплен небольшой опыт по лечению COVID-19, а в Беларуси начал действовать первый приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.03.2020 № 255 «Об утверждении Инструкции по ведению пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией».

Большинство пациентов переносят коронавирусную инфекцию в бессимптомной или легкой 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 среднетяжелой и тяжелой форме, особенно у пациентов с факторами риска, такими как сахарный диабет, ожирение, беременность, хронические заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, онкологические и онкогематологические заболевания.

Инфекция COVID-19 у некоторых пациентов может протекать в крайне тяжелой форме, с развитием «цитокинового шторма», приводящего к повреждению тканей, органов, возникновению острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), полиорганной недостаточности, что повышает вероятность летального исхода [1].

Отсутствие высокоэффективных специфических противовирусных препаратов при этом заболевании обуславливает необходимость разработки патогенетических методов терапии, и в том числе пересмотра показаний к применению ранее зарегистрированных по иным показаниям лекарственных препаратов [2, 3].

При лечении пациентов с инфекцией COVID-19 стратегической задачей является проведение эффективной патогенетической терапии до развития угрожающих жизни осложнений, таких как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис.

Одним из важнейших патогенетических механизмов, приводящих к летальному исходу, является прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома. В наиболее тяжелых случаях пациенты переводятся на искусственную вентиляцию легких. Считается, что, несмотря на массивное поражение легочной ткани и неспособность пораженных участков участвовать в газообмене, при подключении пациентов к аппарату ИВЛ здоровые участки, в которые проводится кислородно-воздушная смесь под давлением, частично компенсируют этот процесс.

Также при генерализации коронавирусной инфекции запускаются аутоиммунные механизмы заболевания, которые, в частности, приводят к изменениям в свертывающей системе крови и 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. При лечении COVID-19 на госпитальном этапе широко применяется антикоагулянтная терапия, и дозы антикоагулянтов подбираются индивидуально по результатам оценки состояния свертывающей системы крови каждого пациента.

Основным патогенетическим механизмом тяжелой формы COVID-19 является развитие «цитокинового шторма». Так как на данный момент

отсутствует эффективная этиотропная терапия, важным звеном является прерывание патогенеза заболевания, но препаратов с абсолютной доказанной эффективностью, к сожалению, тоже нет.

На данный момент установлено, что COVID-19 является гормонзависимым заболеванием с основным аутоиммунным механизмом. Поэтому наиболее перспективными препаратами являются те, которые способны подавлять аутоиммунные процессы, – прежде всего это глюкокортикоиды и ингибиторы интерлейкина-6.

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований. Нельзя исключить вероятность отрицательного воздействия тоцилизумаба на противоопухолевую и противоифекционную защиту организма. Неизвестна роль ингибирования рецептора ИЛ-6 в развитии опухолей. Хорошо известна эффективность тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом, ранним ревматоидным артритом, получающих тоцилизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом или базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Доказана эффективность тоцилизумаба при полиартикулярном ювенильном идиопатическом артрите, при системном ювенильном идиопатическом артрите.

С 2020 г. тоцилизумаб подвергается всестороннему изучению в качестве потенциального средства для предупреждения и лечения осложнений, вызванных COVID-19, в том числе для применения в комбинации с ремдесивиром и глюкокортикоидами [8, 9].

Поскольку тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), который является многофункциональным цитокином, участвующим в регуляции системных физиологических и патологических процессов, высоковероятна эффективность тоцилизумаба для лечения осложнений у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19. Моноклональные антитела, нацеленные на сигнальные пути ИЛ-6, могут потенциально сдерживать воспалительный «цитокиновый шторм».

Результаты ряда клинических исследований [3–6] продемонстрировали положительный эффект при включении тоцилизумаба в схему лечения осложнений COVID-19. Анализ эффективности схемы лечения с включением тоцилизумаба показал, что риск развития ОРДС с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких, как и показатель летальности у пациентов, получавших этот препарат, достоверно ниже [7].

В клинических исследованиях было установлено, что тоцилизумаб способствует уменьшению клинических проявлений и улучшению состояния пациентов, в том числе с тяжелой формой заболевания.

Исследования показали, что своевременное введение ингибиторов ИЛ-6 предположительно снижает частоту летальных исходов у пациентов с COVID-19. Крайне важно своевременное упреждающее введение препарата во время нарастания «цитокинового шторма». Период оптимального назначения тоцилизумаба начинается с 8–9-го дня от начала заболевания до перевода пациента на ИВЛ. Введение тоцилизумаба приводит к регрессу общеинфекционной симптоматики, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности, а также уменьшению длительности госпитализации.

Так как ведущая роль в развитии тяжелой 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. Основным параметр, который может 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 маркеры, свидетельствующие о нарастании воспалительного синдрома и утяжелении состояния, – это значительное увеличение С-реактивного белка, снижение сатурации, развитие внепочечных дисфункций, потребность в респираторной поддержке неинвазивными и инвазивными методами.

В нашей стране применение тоцилизумаба в качестве экспериментального лечения (use off-label) пациентов с коронавирусной инфекцией впервые было регламентировано приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.03.2020 № 340, устанавливающим Временные рекомендации об организации оказания помощи пациентам с инфекцией COVID-19: «У пациентов с подозрением на цитокин-активирующий синдром, со стремительным развитием септического шока, полиорганной недостаточности и прогрессирующим РДСВ рекомендовано назначение тоцилизумаба (ингибитора рецепторов интерлейкина-6) в дозе 4–8 мг/кг (обычно 400 мг) внутривенно однократно (при недостаточной клинической эффективности возможно его повторное введение через 12 часов, в той же дозе, однако суммарная доза не должна превышать 800 мг)».

В приказах Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 488 от 24.04.2020, № 615 от 05.06.2020, № 690 от 01.07.2020, № 1106 от 20.10.2020, № 1195 от 11.11.2020, № 900 от 21.07.2021, № 1424 от 11.11.2021 уточнены показания и противопоказания, критерии оценки эффективности при назначении тоцилизумаба. В связи с тем что моноклональные антитела обладают выраженным иммуносупрессивным действием, были разработаны жесткие критерии назначения, информированное согласие пациента для лекарственного препарата, назначаемого республиканским консилиумом off-label, которые нашли отражение в этих документах.

Согласно данным клинического исследования III фазы COVACTA, опубликованным 29 июля 2020 г., не достигнута первичная конечная точка по улучшению клинического состояния у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19.

Вторичные конечные точки, включая различие в уровне смертности у пациентов на четвертой неделе, также не были достигнуты; вместе с тем наблюдалась позитивная тенденция в сокращении времени до выписки из стационара у пациентов, получавших тоцилизумаб. В исследовании COVACTA не было выявлено никаких новых сигналов безопасности препарата тоцилизумаб.

Исследование COVACTA – международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы (COVACTA, NCT04320615), проводилось в сотрудничестве с Управлением перспективных биомедицинских исследований и разработок (BARDA) Министерства здравоохранения и социальных служб США.

В исследовании COVACTA оценивались параметры безопасности и эффективности внутривенной формы тоцилизумаба в дополнение к стандартной терапии в сравнении с режимом плацебо плюс стандартная терапия. Первичной конечной точкой являлось клиническое состояние у взрослых госпитализированных пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19. Она определялась по шкале оценки клинического состояния, включающей 7 категорий, в том числе необходимость получения интенсивной терапии и/или искусственной вентиляции легких, а также дополнительную потребность в кислороде. COVACTA является первым международным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим исследованием III фазы, посвященным применению препарата тоцилизумаб у взрослых госпитализированных пациентов с тяжелым течением пневмонии, вызванной COVID-19, которое проводилось в клинических центрах в США, Канаде и Европе.

В настоящее время продолжается ряд других клинических исследований использования тоцилизумаба в лечении пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, включая два исследования III фазы REMDACTA и EMPACTA, а также исследование II фазы MARIPOSA. Проводится также ряд независимых исследований препарата у данной группы пациентов. Тоцилизумаб ранее не изучался и в настоящее время все еще не является официально одобренным препаратом для применения при пневмонии, вызванной COVID-19.

Таким образом, имеющихся до настоящего времени результатов клинических исследований недостаточно для окончательного анализа отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения тоцилизумаба для лечения пациентов с инфекцией COVID-19. Необходимо продолжение изучения эффективности и безопасности тоцилизумаба и других моноклональных антител с увеличением количества участников общей популяции исследований, а также проведение клинических исследований в особых популяциях пациентов для оценки риска и предотвращения развития ранее идентифицированных нежелательных реакций, включая отрицательное влияние тоцилизумаба на противомикробную защиту организма.

Учитывая все вышесказанное, крайне важными являются оценка обоснованности введения тоцилизумаба нуждающимся в нем пациентам и наличие показаний, особенно учитывая то, что препарат используется off-label.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка обоснованности применения тоцилизумаба, эффективности, переносимости и безопасности режима дозирования тоцилизумаба при включении его в схему лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в учреждения здравоохранения, оказывающие стационарную помощь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено методом ретроспективного мониторинга с использованием данных медицинских историй болезни стационарного пациента за период декабрь 2020 г. – январь 2021 г. пяти клиник г. Минска (больница 1, больница 2, больница 3, больница 4, больница 5), РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦ Пиф) (представлена информация о 10 пациентах, получавших тоцилизумаб в отделении реанимации и интенсивной терапии), Гомельской областной клинической больницы, клиник Гродненской и Брестской областей. Авторами разработана анкета целесообразности и обоснованности применения тоцилизумаба (Анкета) с накоплением данных в программе Excel (Microsoft Office). Статистическим отделом каждой больницы предоставлена информация о количестве пациентов, пролеченных за выбранный временной период, с COVID-19. 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. Статистический анализ проведен с применением методов описательной статистики (расчет средних, долей) с использованием возможностей Excel (Microsoft Office).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период декабрь 2020 г. – январь 2021 г. в пяти клиниках г. Минска пролечено 13 146 пациентов с коронавирусной инфекцией, из них в отделении анестезиологии и реанимации – 1462 (11,12%) пациента. За проанализированный период использовано 798 флаконов тоцилизумаба (400 мг/20 мл) для лечения 429 пациентов (3,26% среди всех пациентов с коронавирусной инфекцией). Из 429 пациентов, получивших тоцилизумаб, умерло 89 человек (20,74%). В РНПЦ Пиф использовано 10 флаконов тоцилизумаба (400 мг/20 мл) для лечения 10 пациентов. Из 10 пациентов, получавших тоцилизумаб, умерло 5 человек (50,00%). По Брестской области пролечено 6702 пациента, из них в отделении анестезиологии и реанимации – 524 (7,82%) пациента. За проанализированный период использовано 237 флаконов тоцилизумаба (400 мг/20 мл) для лечения 217 пациентов (3,23% среди всех пациентов с коронавирусной инфекцией). Из 217 пациентов, получавших тоцилизумаб, умер 71 человек (32,72%). По Гродненской области пролечено 9363 пациента, из них в отделении анестезиологии и реанимации – 1190 (12,71%) пациентов. За проанализированный период использовано 105 флаконов тоцилизумаба (400 мг/20 мл) для лечения 67 пациентов (0,72% среди всех пациентов с коронавирусной инфекцией). Из 67 пациентов, получавших

тоцилизумаб, умерло 25 человек (37,31%). В Гомельской областной клинической больнице пролечено 353 пациента, из них в отделении анестезиологии и реанимации – 126 (35,69%) пациентов. За анализируемый период использовано 35 флаконов препарата в дозировке 400 мг/20 мл для лечения 23 пациентов (6,52% среди всех пациентов с коронавирусной инфекцией). Из 23 пациентов, получавших тоцилизумаб, умерло 3 (13,04%).

В каждом случае назначение тоцилизумаба осуществлялось по решению консилиума и после получения информированного согласия пациента на его введение. Дальнейший анализ проведен по результатам лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, получивших в схеме терапии тоцилизумаб.

В Анкету были включены данные 495 пациентов (из 750 пациентов), получивших тоцилизумаб в стационарных условиях: в больнице 1 – 108 пациентов; в больнице 2 – 60 пациентов, в больнице 3 – 52 пациента, в больнице 4 – 55 пациентов, в больнице 5 – 44 пациента, в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии – 10 пациентов, в Брестской области – 15 пациентов, в Брестской областной клинической больнице – 11 пациентов, в Гродненской области – 67 пациентов, в Гомельской областной клинической больнице – 23 пациента. Средний возраст пациентов составил 59,7 года, большинство мужчины – 60,8%.

В больнице 1 тоцилизумаб назначался в среднем на 6,1-е сутки; в больнице 2 – на 4,5-е сутки; в больнице 3 – на 6-е сутки; в больнице 4 – на 3,8-е сутки; в больнице 5 – на 6,1-е сутки. Однако эта информация позволяет проанализировать только сроки назначения тоцилизумаба от даты госпитализации, а не от начала заболевания. Препарат назначали в дозе от 400 мг до 800 мг из расчета массы тела (в больнице 1 – в среднем 466,0 мг; в больнице 2 – в среднем 530 мг; в больнице 3 – в среднем 500 мг; в больнице 4 – в среднем 640 мг; в больнице 5 – в среднем 661,8 мг; в РНПЦ ПИФ – в среднем 400,0 мг; в стационарах Брестской области – 472,7 мг; в Брестской областной клинической больнице – в среднем 480,0 мг; в стационарах Гродненской области – 435,8 мг; в Гомельской областной клинической больнице – 556,5 мг). Нежелательных реакций на введение тоцилизумаба в историях болезней не отмечено ни в одном стационаре.

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. В больнице 1 у всех 108 пациентов диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено у 25 человек; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено у 3 человек; наличие внелегочных дисфункций – у 10 пациентов; у 70% пациентов перед введением тоцилизумаба определялся уровень ИЛ-6, во всех случаях он был повышен. В больнице 2 из 60 оформленных в Анкету пациентов интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью диагностирована у 31 пациента; быстрое угнетение

дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено у 3 из 60 оформленных в анкете пациентов; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено у 10 человек; наличие внелегочных дисфункций – у 48 пациентов; ИЛ-6 у пациентов не мониторировался. В больнице 3 из 52 оформленных в Анкете пациентов у всех пациентов, включенных в анализ, диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено у 33 человек; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено у 13 пациентов; наличие внелегочных дисфункций – у 46 пациентов; уровень ИЛ-6 не определен ни у одного пациента. В больнице 4 из 55 оформленных в Анкете пациентов у всех пациентов диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено у 8 пациентов; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено у 7 человек; наличие внелегочных дисфункций – у 4; у 48 пациентов из 50 был взят анализ на ИЛ-6, у 32 пациентов уровень ИЛ-6 был выше нормы. В больнице 5 из 44 оформленных в Анкете пациентов у всех диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено у 4 человек; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено у 3 пациентов; наличие внелегочных дисфункций – у 2 пациентов; в 64% случаев определялся уровень ИЛ-6, во всех случаях он был повышен. В РНПЦ ПИФ из 10 оформленных в Анкете пациентов у всех диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких не было отмечено ни у одного из пациентов; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких также отмечено не было; наличие внелегочных дисфункций – у 7 пациентов; в 80% случаев определялся уровень ИЛ-6, во всех случаях он был повышен. В больницах Брестской области из 15 оформленных в Анкете пациентов у 10 диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено не было; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено у 3 пациентов; наличие внелегочных дисфункций – у 6 пациентов; в 73% случаев определялся уровень ИЛ-6, в 90,9% случаев он был повышен. В Брестской областной клинической больнице из 11 оформленных в Анкете пациентов у всех была диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено не было; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено у 3 пациентов; наличие внелегочных дисфункций отметили у 6 пациентов;

у 100% оформленных в Анкете пациентов определялся уровень ИЛ-6, в 90,9% случаев он был повышен.

В больницах Гродненской области из 67 оформленных в Анкете пациентов у всех пациентов диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено у 30 пациентов; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено у 14 пациентов; наличие внелегочных дисфункций отметили у 32 человек; в 85% случаев определялся уровень ИЛ-6, во всех случаях он был повышен.

В Гомельской областной клинической больнице из 23 оформленных в Анкете пациентов у всех была диагностирована интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в неинвазивной вентиляции легких отмечено у 7 пациентов; быстрое угнетение дыхательных функций с потребностью в инвазивной вентиляции легких отмечено не было; наличие внелегочных дисфункций также не отмечалось; в 26% случаев определялся уровень ИЛ-6, во всех случаях он был повышен.

Все пациенты с инфекцией COVID-19 на момент введения тоцилизумаба получали глюкокортикоиды (дексаметазон или метилпреднизолон внутривенно) и антикоагулянты в лечебной дозировке.

В больнице 1 показатели сатурации в день введения тоцилизумаба отмечены в пределах от 74 до 92% без кислородной поддержки; после введения тоцилизумаба уровень сатурации составил от 80 до 98% (в среднем 94%). В больнице 2 показатели сатурации кислорода в день введения в среднем составили 82,8% без кислородной поддержки (от 48 до 93%), 91,2% – на кислороде (от 80 до 98%), после введения тоцилизумаба сатурация составила в среднем 92,7% (от 84 до 98%). В больнице 3 в день введения тоцилизумаба данные показатели отмечены в пределах от 60 до 91% (в среднем 84,1%) без кислородной поддержки, после введения тоцилизумаба сатурация составила в среднем 94%. В больнице 4 в день введения тоцилизумаба показатели сатурации отмечены в пределах от 54 до 93% без кислородной поддержки, после введения препарата уровень сатурации составил от 88 до 100%. В больнице 5 в день введения тоцилизумаба показатели сатурации кислорода отмечены в пределах от 83 до 90% без кислородной поддержки (в среднем 86,6%), после введения препарата уровень сатурации составил в среднем 93,1%. В РНПЦ ПИФ в день введения тоцилизумаба показатели сатурации отмечены в пределах от 70 до 80% без кислородной поддержки (в среднем 90,0%), после введения препарата уровень сатурации составил в среднем 91,0%. В больницах Брестской области в день введения тоцилизумаба показатели сатурации отмечены в пределах от 85 до 92% без кислородной поддержки (в среднем 89,0%), после введения препарата уровень сатурации составил в среднем 98,0%. В Брестской областной клинической больнице в день введения тоцилизумаба показатели сатурации отмечены в пределах от 85 до 92% без кислородной поддержки (в среднем 89,1%), после введения препарата уровень сатурации составил в среднем 97,7%. В больницах Гродненской области в день введения тоцилизумаба показатели сатурации кислорода

отмечены в пределах от 65 до 92% без кислородной поддержки (в среднем 78,0%), после введения препарата уровень сатурации составил в среднем 92,0%. В Гомельской областной клинической больнице в день введения тоцилизумаба показатели сатурации отмечены в пределах от 75 до 93% без кислородной поддержки (в среднем 86,4%), после введения препарата уровень сатурации составил в среднем 93,8%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение тоцилизумаба при лечении тяжелых пациентов с COVID-19 было обосновано, проводилось в соответствии с показаниями, отраженными в приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.11.2020 № 1195 «Временные рекомендации об организации оказания помощи пациентам с инфекцией COVID-19», своевременное применение тоцилизумаба приводило к подавлению проявлений дыхательной недостаточности и инфекционной симптоматики и интоксикации.

Выражаем благодарность врачам – клиническим фармакологам учреждений здравоохранения г. Минска, Гомельской области, Брестской области, Гродненской области, РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, которые приняли участие в ретроспективном исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. (2020) Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.*, vol. 2, no 8, pp. 474–484.
2. Favalli E.G., Caporali R. (2020) GM-CSF in the treatment of COVID-19: a new conductor in the pathogenesis of cytokine storm? *Lancet Rheumatol.*, vol. 2, no 8, pp. 448–449.
3. Fu B., Xu X., Wei H. (2020) Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.*, vol. 18, no 1, p. 164.
4. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. (2020) Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.*, vol. 2, no 8, pp. 474–484.
5. Xu X., Han M., Li T., Sun W. (2020) Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 117, no 20, pp. 10970–5.
6. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.*, vol. 55, no 5, p. 105954.
7. Zhou F., Yu T., Du R. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, vol. 395, no 10229, pp. 1054–62.
8. *Prkaz Ministerstva zdravooohraneniya Respubliki Belarus' ot 11.11.2020 № 1195.* Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 11.11.2020 No. 1195. Recommendations (temporary) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection, 57 p. Available at: https://drive.google.com/file/d/1-0njxgMKBRVgsu4Cz3-3q5B_KlrINIER/view.
9. (2020) Safety of using remdesivir and tocilizumab in the treatment of COVID-19. *Safety and risk of pharmacotherapy*, no 8 (3), pp. 160–162. Available at: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>.

Подана/Submitted: 20.11.2021

Принята/Accepted: 23.11.2021

Контакты/Contacts: Larisa.gavrilenko@gmail.com