

Доценко Э.А.¹, Шолкова М.В.¹, Гуцалюк И.Я.², Доценко М.Л.¹, Абушенко В.В.², Талан Н.М.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Dotsenko E.¹, Sholkava M.¹, Hutsaliuk I.², Dotsenko M.¹, Abushenko V.², Talan N.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

Цитокиновый шторм при коронавирусной инфекции COVID-19: опыт использования препарата тоцилизумаб

Cytokine Storm in Coronavirus Infection COVID-19: Experience of Tocilizumab Use

Резюме

При коронавирусной инфекции COVID-19 у части пациентов, преимущественно требующих вентиляционной поддержки, развивается цитокиновый шторм, который приводит к системному воспалительному ответу и полиорганной недостаточности. Одной из стратегий терапии цитокинового шторма является использование гуманизированных моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6), в частности препарата тоцилизумаб.

В исследование включен 131 госпитализированный пациент с инфекцией COVID-19, получивший препарат тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг через 10 [9; 12] суток после начала заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от достижения конечной точки: выписка пациента из стационара (95 пациентов, группа 1) или смерть (36 пациентов, группа 2).

Неблагоприятные клинические исходы при использовании препарата тоцилизумаб для лечения инфекции COVID-19 связаны с более старшим возрастом пациентов (57 [48; 62] лет в группе 1 против 63 [52; 69] лет в группе 2 ($p < 0,011$); тяжестью поражения легких (тяжелое поражение по данным компьютерной томографии было у 37 (38,9%) пациентов группы 1 и 28 (77,8%) пациентов группы 2 ($p < 0,001$); большей потребностью в O_2 при спонтанном дыхании (7 [5,0; 10,0] л/мин в группе 1 против 12 [9,0; 15,0] л/мин в группе 2 ($p < 0,001$); необходимостью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), более высоким уровнем ИЛ-6 (в группе 1 уровень ИЛ-6 составил 67,4 [36,4; 90,3] пг/мл против 127,0 [81,7; 339,1] пг/мл в группе 2 ($p = 0,002$)). Через 6 суток после введения препарата тоцилизумаб по результатам рутинных лабораторных тестов (уровень лейкоцитов, лимфоцитов, соотношение нейтрофилы/лимфоциты, С-реактивный белок, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа) можно прогнозировать исход заболевания.

Ключевые слова: цитокиновый шторм, COVID-19, тоцилизумаб.

Abstract

A certain number of COVID-19 patients develops cytokine storm, which leads to the systemic inflammatory response and multiple organ failure. One of the strategies for this cytokine storm

management is using of humanized monoclonal antibodies to interleukin-6 (IL-6) receptor, tocilizumab.

The study included 131 hospitalized patients with COVID-19 infection, who received tocilizumab (8 mg/kg) 10 [9; 12] days after the onset of disease. Patients were divided into 2 groups, depending on the outcome: discharge from the hospital (95 patients, group 1) or death (36 patients, group 2). Adverse clinical outcomes when using Tocilizumab for the COVID-19 infection are associated with older age of patient (57 [48; 62] years in the group 1 versus 63 [52; 69] years in group 2 ($p<0.011$). 37 (38.9%) patients in the group 1 had severe lung damage according to computer tomography versus 28 (77.8%) patients in the group 2 ($p<0.001$). In the 1st group, the need for O_2 was lower: the flow during spontaneous breathing was 7 [5.0; 10.0] l/min versus 12 [9.0; 15.0] l/min in the 2nd group ($p<0.001$); and the need for mechanical ventilation was lower too. Patients in the 1st group had lower level of IL-6 – 67.4 [36.4; 90.3] pg/ml versus 127.0 [81.7; 339.1] pg/ml in the 2nd group ($p=0.002$). In 6 days after tocilizumab administration, according to the results of routine laboratory tests (leukocyte, lymphocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio, C-reactive protein, creatine kinase, lactate dehydrogenase), the outcome of the disease can be predicted.

Keywords: cytokine storm, COVID-19, tocilizumab.

■ ВВЕДЕНИЕ

Патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19 остается во многом неясным. Однако большинство исследователей согласны с тем, что по крайней мере у части пациентов, преимущественно требующих вентиляционной поддержки, развивается так называемый цитокиновый шторм.

Цитокины – низкомолекулярные белки, влияющие на пролиферацию, активацию и дифференцировку клеток иммунной системы. Изначально цитокины были описаны как белковые продукты клеток лимфоидного, моноцитарно/макрофагального и миелоидного ряда. Показано, однако, что источником цитокинов являются и клетки других тканей. Кроме того, длительное время считалось, что мишенью цитокинов являются иммунокомпетентные клетки, однако уже понятно, что и соматические клетки подвержены их влиянию. В условиях нормального иммунного ответа существует баланс между провоспалительными (усиливающими воспаление) и противовоспалительными (ингибирующими воспаление) цитокинами. К провоспалительным цитокинам относятся интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-13, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), к противовоспалительным – ИЛ-4, ИЛ-10. В том случае, если баланс сдвигается в сторону гиперпродукции провоспалительных цитокинов, развивается гипериммунный воспалительный ответ, а если баланс сдвигается в сторону противовоспалительных цитокинов, развивается иммуносупрессия.

При цитокиновом шторме избыточный синтез и выброс цитокинов превышает нормальные концентрации в десятки, сотни или тысячи раз [1], что и ведет к гипериммунному системному воспалительному ответу [2–4]. С патофизиологической точки зрения одним из механизмов клинических проявлений цитокинового шторма является быстрое повышение проницаемости капилляров (синдром капиллярной утечки, capillary leak syndrome) [5]. Повышение проницаемости капилляров приводит к выходу жидкости и белков в интерстициальное пространство и отеку тканей.

Клинические проявления цитокинового шторма включают поражение многих систем. Описаны как легкие транзиторные случаи, так и тяжелые жизнеугрожающие проявления синдрома. Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется, как правило, тахикардией, гипотонией, нарушениями сердечного ритма, острой кардиомиопатией и острой сердечной недостаточностью. Дыхательная система реагирует на цитокиновый шторм прогрессирующей одышкой, тахипноэ, гипоксией, развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых и дыхательной недостаточностью. Неврологические проявления в виде токсической энцефалопатии включают головную боль, нарушение сознания вплоть до делирия, нарушение речи, парезы и параличи. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечается тошнота, рвота, диарея, гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз и печеночная недостаточность. Острое повреждение почек может быть как следствием непосредственного влияния цитокинов, так и системной гипотензии. К неспецифическим признакам относят лихорадку, слабость, снижение аппетита, миалгии, артралгии, кожную сыпь. В общем анализе крови характерными признаками цитокинового шторма являются панцитопения, коагулопатия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [3, 5, 6].

Считается [7], что при инфекции COVID-19 у некоторых пациентов по не вполне понятным причинам развивается цитокиновый шторм, который и приводит к системному воспалительному ответу и развитию полиорганной недостаточности. Кроме клинической картины полиорганной недостаточности, лабораторным подтверждением цитокинового шторма являются повышение уровней С-реактивного белка, ИЛ-6, ФНО-альфа.

Поэтому очевидны попытки применения лекарственных средств, направленных на подавление активности провоспалительных цитокинов. С начала 2020 года предпринимались многочисленные попытки терапии «цитокинового шторма» различными иммуносупрессивными препаратами, к числу которых можно отнести гидроксихлорохин, кортикостероиды, тоцилизумаб, ритуксимаб, циклоспорин и ряд других. Сегодня многие из них ушли на второй план в связи с недостаточностью доказательной базы, и в реальной клинической практике остались кортикостероидные гормоны и биологические препараты, направленные на нейтрализацию провоспалительных эффектов цитокинов. В центре внимания находится ИЛ-6, по современным представлениям играющий центральную роль в реализации иммунного воспаления [8]. ИЛ-6 продуцируется моноцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами; он индуцирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, продукцию антител плазмócитами. Кроме того, ИЛ-6 регулирует миграцию лейкоцитов.

Терапевтические стратегии основаны на предотвращении провоспалительных эффектов цитокина ИЛ-6 и включают применение гуманизированных моноклональных антител, связывающихся либо с рецепторами к ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) [9], либо непосредственно с ИЛ-6 (олокизумаб) [10]. Вместе с тем клинические данные о применении этой группы препаратов у пациентов с инфекцией COVID-19 противоречивы: имеются данные как о пользе их применения, так и об отсутствии эффекта и даже об ухудшении исходов [11–13].

Показательны публикации только одного выпуска (февраль, 2021 г.) авторитетного журнала *New England Journal of Medicine*. Одновременно опубликовано 2 статьи из разных клиник с прямопротивоположными результатами: Rosas I.O. с соавт. [14] показали, что введение тоцилизумаба (452 пациента, 438 получили тоцилизумаб, 144 – плацебо) не повлияло на состояние и смертность пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией в течение 28 дней; в исследовании REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) введение препарата (тоцилизумаб – 353, сарилумаб – 48, плацебо – 402) у критических пациентов (требующих респираторной и кардиоваскулярной поддержки) привело к снижению смертности с 36% до 27% [15]. Что влияет на такие противоречивые результаты, пока не очень понятно: клинические ли различия групп пациентов, особенности вируса, день заболевания, тяжесть течения, активность иных, отличных от ИЛ-6, провоспалительных цитокинов и т. д.

Обновленный метаанализ лекарственных средств, применяемых для лечения COVID-19 (апрель, 2021 год) включил 196 рандомизированных исследований [16]: тоцилизумаб несколько снижает риск летального исхода, снижает риск попадания на ИВЛ, сокращает время пребывания в стационаре (приблизительно на 4,5 дня), в реанимационном отделении (на 9 дней).

В Республике Беларусь применение тоцилизумаба рекомендовано в качестве экспериментального лечения пациентов с коронавирусной инфекцией приказами Министерства здравоохранения [17–21]. В связи с этим организовать и провести сравнительное клиническое исследование эффективности тоцилизумаба в реальной клинической практике затруднительно по этическим соображениям. Однако можно попытаться оценить влияние на клиническую эффективность применения препарата различных факторов, характеризующих течение болезни.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить факторы, влияющие на исходы инфекции COVID-19 у пациентов, получивших препарат тоцилизумаб.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обсервационное исследование проводилось в УЗ «6-я городская клиническая больница» и УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в период с мая 2020 г. по январь 2021 г. Исследование проводилось с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, 1964 г., с учетом пересмотров (1975–2013 гг.). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. В исследование включены пациенты с коронавирусной инфекцией COVID-19 и вирусным поражением легких средней или тяжелой степени. Коронавирусную инфекцию COVID-19 подтверждали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) нозофарингеального мазка, поражение легких – с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Лекарственный препарат тоцилизумаб назначали пациентам с COVID-19 по следующим показаниям: 1) интерстициальная пневмония

с тяжелой дыхательной недостаточностью; 2) быстрое угнетение дыхательной функции, которое требовало неинвазивной или инвазивной вентиляции легких; 3) наличие внелегочных дисфункций (например, септический шок или органная/полиорганная недостаточность); 4) повышение уровня ИЛ-6 или Д-димеров или быстрое повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) (увеличение в течение суток в 3–4 раза по сравнению с исходным уровнем), резкий подъем температуры тела с признаками нарастания дыхательной недостаточности после мнимого улучшения (вторая волна фебрильной лихорадки).

Препарат тоцилизумаб вводили внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг, обычно проводили на пике температурной реакции, не дожидаясь резкого нарастания дыхательной недостаточности при исключении инфекционных осложнений заболевания, что подтверждалось уровнем прокальцитонина крови.

В исследование включен 131 пациент. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от достижения конечной точки: выписка пациента из стационара (95 пациентов, группа 1) или смерть (36 пациентов, группа 2). Данные пациентов были проанализированы в зависимости от исхода заболевания.

Анализируемые данные включали: а) социально-демографические и анамнестические данные; б) лабораторные и инструментальные показатели, в том числе общий анализ крови; биохимический анализ крови (СРБ, ферритин, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, глюкоза, интерлейкин-6); КТ ОГК, показатели дыхательной функции (SpO₂, поток O₂, потребность в неинвазивной и инвазивной вентиляции легких). Лабораторные исследования проводили при поступлении пациента в клинику; перед введением тоцилизумаба; через 1 сутки после введения и через 6 суток после введения тоцилизумаба.

Все пациенты получали антикоагулянты (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин), глюкокортикостероиды парентерально, кислородотерапию. Препарат гидроксихлорохин получали 38 пациентов (29,0%) до назначения тоцилизумаба. Доза тоцилизумаба составила 400 мг у 80 (61,1%) пациентов и 800 мг у 51 (38,9%) пациента. Медиана срока введения препарата составила 10 [9; 12] суток после начала болезни.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 10. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовался тест Колмогорова – Смирнова. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Для величин с распределением, отличным от нормального, указана медиана (Me) и межквартильный диапазон. Для сравнения двух групп применялся U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия между данными при $p < 0,05$ [22].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 131 пациента у 95 (72,5%) пневмония разрешилась, они были выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап (группа 1), летальный исход развился у 36 (27,5%) пациентов (группа 2). Среди причин смерти преобладала прогрессирующая легочно-

сердечная недостаточность (26 пациентов, 72,2%), у 6 пациентов (16,7%) развился сепсис, подтвержденный положительными бактериологическими исследованиями крови, у 5 пациентов (11,1%) имели место тяжелые нарушения гемостаза с явлениями тромбоэмболии легочной артерии.

Частота сопутствующей патологии представлена в табл. 1. Различия в группе выживших и умерших отсутствовали. Возраст, но не пол, пациентов значимо влиял на исходы после введения тоцилизумаба: в 1-й группе он составил 57 [48; 62] лет, во 2-й – 63 [52; 69] ($p < 0,011$).

Тяжесть вирусного поражения легких по данным КТ ОГК расценивалась как средняя у 65 пациентов (49,6%) и как тяжелая у 66 пациентов (50,4%). Вместе с тем среди выживших пациентов преобладало среднетяжелое поражение легких: 58 (61,1%) против 37 (38,9%) случаев тяжелого поражения. У погибших пациентов преобладало тяжелое поражение легких: оно отмечалось у 28 (77,8%) пациентов, только у 8 (22,2%) пациентов имело место среднетяжелое поражение ($p < 0,001$).

Состояние пациентов при введении препарата оценивалось в 5 баллов по 10-балльной шкале тяжести COVID-19, предложенной ВОЗ [23]. Все пациенты при введении тоцилизумаба нуждались в оксигенотерапии потоком в пределах 3–15 литров в минуту, находились на спонтанном дыхании, не было необходимости в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВ).

Не отмечено различий назначении гидроксихлорохина, дозе и сроках введения тоцилизумаба (табл. 1). Сроки пребывания в стационаре статистически значимо различались: медиана койко-дня для выписанных пациентов составила 23 [16; 32] дня, в то время как летальный исход развивался на 16-е [10; 21] сутки.

Таблица 1
Характеристика групп пациентов

Table 1
Characteristics of the groups of patients

Показатель	Группа 1. Выздоровление (n=95)	Группа 2. Летальный исход (n=36)	p
Возраст, лет	57 [48; 62]	63 [52; 69]	0,011
Мужской пол, абс. (%)	56 (58,9)	25 (69,4)	0,367
АГ, абс. (%)	59 (62,1)	25 (69,4)	0,583
ИБС, абс. (%)	53 (55,8)	26 (72,2)	0,129
СД, абс. (%)	20 (21,1)	14 (38,9)	0,064
Ожирение, абс. (%)	36 (38,0)	18 (50,0)	0,290
Тяжесть пневмонии, абс. (%)			
– средней тяжести	58 (61,1)	8 (22,2)	<0,001
– тяжелая	37 (38,9)	28 (77,8)	
Гидроксихлорохин	31 (32,6)	7 (19,4)	0,204
День болезни при введении тоцилизумаба	10 [9; 12]	10 [9; 13]	0,603
Доза тоцилизумаба, абс. (%)			
– 400 мг	60 (63,2)	20 (55,6)	0,426
– 800 мг	35 (36,8)	16 (44,4)	
Время пребывания в стационаре до исхода	23 [16; 32]	16 [10; 21]	0,006

Показатели сатурации O₂ в день введения тоцилизумаба не имели статистически значимых различий (табл. 2). Однако одинаковый уровень сатурации гемоглобина кислородом у пациентов группы 1 достигался на существенно более низком потоке O₂: 7 [5,0; 10,0] л/мин против 12 [9,0; 15,0] л/мин в группе 2 (p<0,001). Кроме того, в группе 1 проведение вспомогательной вентиляции в дальнейшем потребовалось только у 8 (8,5%) пациентов (5 пациентам (5,3%) проводилась ИВЛ и 3 пациентам (3,2%) – НИВ), тогда как у подавляющего большинства пациентов группы 2 развилась тяжелая гипоксемия, 33 пациентам (91,7%) потребовалась дыхательная поддержка: ИВЛ проводилась у 31 (86,1%) пациента и НИВ – у 2 (5,6%), p<0,001 (табл. 2).

Результаты лабораторных методов исследования были проанализированы в зависимости от исхода заболевания. Результаты общего анализа крови отличались уже при поступлении пациентов в стационар: в группе 1 уровень лейкоцитов составил 4,9 [3,8; 6,4] ×10⁹/л против 6,8 [4,8; 8,2] ×10⁹/л в группе 2 (p=0,02), количество лимфоцитов было выше, а сегментоядерных нейтрофилов ниже у пациентов с благоприятным исходом (табл. 3).

В день введения тоцилизумаба общее число лейкоцитов не отличалось между группами, однако сохранялись различия в уровне лимфоцитов и нейтрофилов.

Дальнейшая динамика показателей общего анализа крови демонстрирует усугубление различий между группами. Через сутки после введения тоцилизумаба наметилась тенденция к лейкоцитозу, лейкопении, нейтрофилии и снижению гемоглобина в группе 2. Количество лейкоцитов составило 7,9 [5,3; 10,9] ×10⁹/л в группе 1 против 10,5 [8,0; 14,8] ×10⁹/л в группе 2 (p=0,001).

Через 6 суток после введения тоцилизумаба показатели общего анализа крови у выживших пациентов нормализовались, тогда как у пациентов с неблагоприятным течением заболевания усугубился лейкоцитоз, сохранялась лимфопения, нейтрофилия, развилась анемия. Количество лейкоцитов составило 8,0 [6,0; 11,1] ×10⁹/л в группе 1 против

Таблица 2
Сравнение показателей оксигенотерапии и потребности во вспомогательной вентиляции

Table 2
Comparison of indicators of oxygen therapy and the need for assisted ventilation

Показатель	Группа 1. Выздоровление (n=95)	Группа 2. Летальный исход (n=36)	p
SpO ₂ при дыхании атмосферным воздухом (в день введения тоцилизумаба), %	88 [84; 92]	86 [80; 89]	0,084
O ₂ максимальный поток (в день введения тоцилизумаба), л/мин	7 [5,0; 10,0]	12 [9,0; 15,0]	<0,001
SpO ₂ при инсуфляции O ₂ (в день введения тоцилизумаба), %	92 [90; 94]	90 [80; 95]	0,100
Потребность во вспомогательной вентиляции (за весь период наблюдения): – Нет – ИВЛ – НИВ	87 5 (5,3) 3 (3,2)	3 31 (86,1) 2 (5,6)	<0,001

Таблица 3
Сравнение показателей общего анализа крови

Table 3
Comparison of indicators of a general blood test

Показатель	Группа 1. Выздоровле- ние (n=95)	Группа 2. Летальный исход (n=36)	p
При поступлении			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,9 [3,8; 6,4]	6,8 [4,8; 8,2]	0,020
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,1 [0,7; 1,6]	1,1 [0,9; 1,5]	0,585
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,84 [2,9; 6,1]	5,6 [4,0; 8,1]	0,022
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	4,1 [2,1; 8,1]	5,2 [3,2; 8,4]	0,205
Гемоглобин, г/л	142 [132; 154]	140 [133; 150]	0,596
СОЭ, мм/ч	29 [19; 41]	31 [23; 45]	0,300
В день введения тоцилизумаба			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,0 [5,6; 10,1]	9,5 [6,9; 11,3]	0,066
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,0 [0,7; 1,3]	0,7 [0,5; 1,1]	0,048
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	6,7 [4,2; 11,1]	8,4 [6,9; 10,7]	0,441
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	7,7 [5,0; 11,9]	14,2 [6,2; 18,4]	0,077
Гемоглобин, г/л	134 [124; 145]	133 [121; 142]	0,358
СОЭ, мм/ч	35 [22; 45]	38 [27; 50]	0,437
Через 1 сутки после введения тоцилизумаба			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,9 [5,3; 10,9]	10,5 [8,0; 14,8]	0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,8 [0,5; 1,2]	0,7 [0,6; 1,2]	0,185
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	7,7 [5,7; 9,9]	8,6 [6,7; 13,8]	0,121
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	8,2 [5,6; 14,5]	9,6 [6,3; 17,0]	0,383
Гемоглобин, г/л	137 [126; 144]	126 [115; 138]	0,005
СОЭ, мм/ч	35 [21; 48]	41 [29; 50]	0,212
Через 6 суток после введения тоцилизумаба			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,0 [6,0; 11,1]	16,5 [9,2; 20,2]	<0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,6 [1,0; 2,4]	1,3 [0,6; 2,0]	0,102
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	7,8 [5,2; 10,1]	12,8 [7,1; 17,4]	0,005
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	4,6 [2,5; 8,3]	8,6 [6,0; 14,7]	0,001
Гемоглобин, г/л	140 [130; 150]	114 [98; 127]	<0,001
СОЭ, мм/ч	19 [13; 27]	23 [12; 37]	0,264

16,5 [9,2; 20,2] × 10⁹/л в группе 2 (p<0,001), лимфоциты составили 22% в группе 1 и 6% в группе 2 (p<0,001).

Соотношение нейтрофилы/лимфоциты статистически значимо различалось между группами только через 6 суток после введения тоцилизумаба: оно составило 4,6 [2,5; 8,3] в группе 1 против 8,6 [6,0; 14,7] в группе 2 (p=0,001).

Показатели биохимического анализа крови при поступлении не имели значимых различий между группами. Уровень ИЛ-6 не различался при поступлении пациентов, но в день введения тоцилизумаба в группе 1 уровень ИЛ-6 составил 67,4 [36,4; 90,3] пг/мл против 127,0 [81,7; 339,1] пг/мл в группе 2 (p=0,002) (табл. 4). После введения тоцилизумаба уровень ИЛ-6 не оценивался, поскольку блокада рецепторов резко приводит к резкому повышению интерлейкинов в крови.

Таблица 4
Сравнение показателей биохимического анализа крови

Table 4
Comparison of indicators of biochemical blood test

Показатель	Группа 1. Выздоровление (n=95)	Группа 2. Летальный исход (n=36)	p
При поступлении			
СРБ, мг/мл	50,3 [20,0; 94,7]	87,5 [22,4; 153,2]	0,084
Ферритин, нг/мл	445 [270; 610]	498 [322; 715]	0,567
КФК, Ед/л	159 [100; 319]	171 [113; 338]	0,573
ЛДГ, Ед/л	454 [302; 629]	481 [329; 543]	0,641
Глюкоза, ммоль/л	6,5 [5,3; 8,2]	6,9 [5,8; 10,8]	0,122
ИЛ-6, пг/мл	22,9 [10,0; 67,8]	16,6 [10,0; 50,0]	0,662
В день введения тоцилизумаба			
СРБ, мг/мл	97,1 [61,1; 147,3]	134,7 [64,8; 177,6]	0,131
Ферритин, нг/мл	545 [382; 780]	584 [449; 1210]	0,843
КФК, Ед/л	172 [83; 367]	246 [108; 454]	0,316
ЛДГ, Ед/л	563 [413; 730]	570 [463; 833]	0,386
Глюкоза, ммоль/л	7,0 [5,7; 8,4]	6,9 [5,9; 9,9]	0,876
ИЛ-6, пг/мл	67,4 [36,4; 90,3]	127,0 [81,7; 339,1]	0,002
Через 1 сутки после введения тоцилизумаба			
СРБ, мг/мл	62,4 [19,7; 139,7]	68,6 [26,1; 158,6]	0,531
Ферритин, нг/мл	551 [409; 756]	633 [464; 1523]	0,124
КФК, Ед/л	104 [56; 271]	161 [70; 329]	0,287
ЛДГ, Ед/л	625 [459; 743]	804 [587; 1005]	0,003
Глюкоза, ммоль/л	8,3 [6,9; 11,6]	9,3 [8,8; 14,5]	0,04
Через 6 суток после введения тоцилизумаба			
СРБ, мг/мл	4,4 [2,2; 9,4]	48,1 [7,0; 102,4]	<0,001
Ферритин, нг/мл	492 [399; 709]	595 [465; 612]	0,272
КФК, Ед/л	59 [31; 102]	349 [175; 1106]	<0,001
ЛДГ, Ед/л	482 [337; 605]	887 [545; 1495]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,0; 7,2]	6,7 [5,7; 12,2]	0,003

Через сутки после введения тоцилизумаба выявлены различия в уровне ЛДГ: в группе 1 – 625 [459; 743] Ед/л против 804 [587; 1005] Ед/л в группе 2 ($p=0,003$). Пациенты с негативным прогнозом имели более высокий уровень гликемии: 8,3 [6,9; 11,6] ммоль/л в группе 1 против 9,3 [8,8; 14,5] ммоль/л в группе 2 ($p=0,04$).

Биохимические показатели через 6 суток после введения тоцилизумаба имели значительные различия между группами. В группе 1 у пациентов нормализовался уровень СРБ, креатинфосфокиназы, ЛДГ, глюкозы, тогда как у пациентов группы 2 нарастали тяжелые метаболические нарушения.

Уровень СРБ составил 4,4 [2,2; 9,4] мг/мл в группе 1 против 48,1 [7,0; 102,4] мг/мл в группе 2 ($p<0,001$), КФК – 59 [31; 102] Ед/л против 349 [175; 1106] Ед/л ($p<0,001$), ЛДГ – 482 [337; 605] Ед/л против 887 [545; 1495] Ед/л ($p<0,001$), глюкозы – 5,7 [5,0; 7,2] ммоль/л против 6,7 [5,7; 12,2] ммоль/л ($p=0,03$) в группах 1 и 2 соответственно.

Таким образом, по клиническим данным, результатам лабораторного и инструментального обследований картина болезни у пациентов 2-й группы была более тяжелая, а средние сроки введения тоцилизумаба оказались одинаковы – 10 дней болезни. По нашему мнению, наиболее вероятно, что стадия гипериммунного воспалительного ответа у части пациентов на момент введения препарата уже завершилась, и наступила стадия повреждения тканей, когда эффект тоцилизумаба сомнителен. Кроме того, следует обратить внимание, что прогнозировать исход введения тоцилизумаба в течение нескольких суток после его введения практически невозможно: только к шестым суткам появляются существенные метаболические различия между двумя группами пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятные клинические исходы при использовании препарата тоцилизумаб для лечения инфекции COVID-19 связаны с более старшим возрастом пациентов, более тяжелым поражением легких, большей потребностью в O_2 при спонтанном дыхании, необходимостью проведения ИВЛ, более высоким уровнем ИЛ-6, более выраженной исходной лимфопенией. Через 6 суток после введения препарата тоцилизумаб по результатам рутинных лабораторных тестов можно прогнозировать исход заболевания.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи – Э.А. Доценко, концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание статьи – М.В. Шолкова, сбор материала, обработка, анализ данных – И.Я. Гуцалюк, сбор материала, написание статьи – М.Л. Доценко, сбор и обработка материала – В.В. Абушенко, сбор и обработка материала – Н.М. Талан.

Authors' contribution: research concept and design, article editing – E.A. Dotsenko, concept and design of the study, collection of material, processing, writing the article – M.V. Sholkova, collection of material, processing, analysis of data – I.Ya. Gutsalyuk, collection of material, writing the article – M.L. Dotsenko, collection and processing of material – V.V. Abushenko, collection and processing of material – N.M. Talan.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Tjuljandina E.V., Piskov D.A. (2019) Citokinovyy shstorm: osobennosti patogenez, rol' v razviti virusnoy infekcii. Literaturnyy obzor [Cytokine storm: features of pathogenesis, role in the development of viral infection. Literature review]. *Sustainable development of science and education*, no 1, pp. 256–260.
2. Shipilov M.V. (2013) Molekuljarnye mehanizmy "citokinovogo shstorma" pri ostrykh infekcionnyh zabolevaniyah [Molecular mechanisms of the "cytokine storm" in acute infectious diseases]. *Lechebnoe delo*, no 1, pp. 81–85.
3. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. (2018) Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*, vol. 6, no 1, pp. 56.
4. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. (2012) Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.*, vol. 76, pp. 16–32.
5. Siddall E., Khatir M., Radhakrishnan J. (2017) Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int.*, vol. 92, no 1, pp. 37–46.

6. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L. (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome *Blood*, vol. 124, no 2, pp. 188–195.
7. Fajgenbaum D.C., June C.H. (2020) Cytokine Storm. *N Engl J Med*, vol. 383, pp. 2255–2273.
8. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. (2016). Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*, vol. 8, no 8, pp. 959–970.
9. Karateev D.E., Luchihina E.L. (2019) Novye vozmozhnosti medikamentoznoj terapii revmatoidnogo artrita: fokus na sarilumab [New possibilities of drug therapy for rheumatoid arthritis: focus on sarilumab] *Al'manah klinicheskoy mediciny*, vol. 47, no 5, pp. 461–469.
10. Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V. (2020) Opyt primeneniya olokizumaba u bol'nyh COVID-19 [Experience of using olokizumab in patients with COVID-19]. *Terapevticheskij arhiv*, vol. 92, no 12, pp. 47–53.
11. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.-L. (2021) Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19. A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, vol. 181, no 1, pp. 32–40.
12. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. (2020) Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*, vol. 383, no 24, pp. 2333–2344.
13. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. (2020) Association between early treatment with Tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, vol. 181, no 1, pp. 41–51.
14. Rosas I.O., Brau N., Waters M. (2021) Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*, vol. 384, pp. 1503–1516.
15. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. The REMAP-CAP Investigators (2021). *N Engl J Med*, vol. 384, pp. 1491–1502.
16. Siemieniuk R.A.C., Bartoszko J.J., Ge L. (2020) Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis *BMJ*, vol. 370, pp. m2980. Available at <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2980> (accessed April 20, 2021).
17. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' №488 ot 24.04.2020 "Ob otdel'nyh voprosah okazaniya medicinskoj pomoshhi pacientam s infekciej COVID-19 (2020)" [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 488 dated 04.24.2020 "On certain issues of providing medical care to patients with COVID-19 infection"]. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/488.pdf> (accessed December 12, 2020).
18. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' №615 ot 05.06.2020 "Ob okazanii medicinskoj pomoshhi pacientam s infekciej COVID-19" (2020) [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 615 dated 06/05/2020 "On the provision of medical care to patients with COVID-19 infection"]. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/615.pdf> (accessed May 20, 2021).
19. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' №690 ot 01.07.2020 №690 "O voprosah lechenija pacientov s infekciej COVID-19" (2020) [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 690 dated 01.07.2020 "On the issues of treating patients with COVID-19 infection"]. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/690.pdf> (accessed March 25, 2021).
20. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' №1106 ot 20.10.2020 "O nekotoryh voprosah okazaniya medicinskoj pomoshhi pacientov s infekciej COVID-19" (2020) [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 1106 dated 20.10.2020 "On some issues of providing medical care to patients with COVID-19 infection"]. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/1106.pdf> (accessed March 25, 2021).
21. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' №1195 ot 11.11.2020. "Ob izmenenii prikazov Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' ot 5 ijunja 2020 g. N 615 i ot 15 aprelja 2020 g. № 433" (2020) [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 1195 dated 11.11.2020. "On amendments to the orders of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 5, 2020 No. 615 and April 15, 2020 No. 433"]. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/1195.pdf> (accessed March 11, 2021).
22. Glantz S.A. (1998) *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics] Moscow: Praktika.
23. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research (2020). WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*, vol. 20, no 8, pp. 192–197.

Подана/Submitted: 02.06.2021

Принята/Accepted: 14.06.2021

Контакты/Contacts: marusia_sha@mail.ru