

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.45>

О. П. Селицкая, М. Л. Доценко, С. С. Грачев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 С НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ТОЦИЛИЗУМАБ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Синдром высвобождения цитокинов с повышенным уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) связан с полиорганным поражением и смертью при тяжелой коронавирусной болезни. Оценка эффективности ингибиторов ИЛ-6, а именно Тоцилизумаба, продолжается, но результаты противоречивы.

Цель: выявление эффективности комплексной терапии COVID-19 с назначением препарата Тоцилизумаб.

Материалы и методы исследования. С целью выявления эффективности и критериев назначения таргетной терапии с применением Тоцилизумаба проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов с тяжелой формой COVID-19, в группе пациентов, получавших лечение с назначением препарата ($n = 174$) и группе пациентов, получавших стандартную терапию (без терапии Тоцилизумабом) ($n = 70$). Группы сравнения были схожи по половозрастным характеристикам.

Эффективность таргетной терапии с применением Тоцилизумаба оценивали по показателям общего и биохимического анализа крови, уровней концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина, исходов заболевания.

Результаты исследования. Средние показатели анализируемых величин (концентрация лейкоцитов, нейтрофилов $n/\bar{я}$, АСТ, КФК-МВ, ЛДГ, креатинина, мочевины, ИЛ-6, P-SEP до терапии были вариативно выше либо ниже нормы у пациентов обеих анализируемых групп и имели статистически значимые отличия при их сравнении между группами ($p < 0,05$). Показатели концентрации эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, лимфоцитов, АЛТ, альбумина, КФК, общего белка, СРБ, ферритина и ПКТ не имели статистически значимых отличий между группами до назначения терапии.

Частота выживаемости при терапии с помощью тоцилизумаба была в 2,5 раза выше, чем при терапии без тоцилизумаба.

Выводы. После применения Тоцилизумаба у пациентов 1 группы существенно снизился уровень концентрации СРБ (на 46,7 мг/л – 63 %), ферритина (на 366,9 мкг/л – 84 %), ПКТ (на 0,122 нг/мл – 76 %), ИЛ-6 (на 51,2 пг/мл – 93 %), P-SEP (на 225 пг/мл – 67 %), АЛТ (на 4,1 Ед/л – 9 %), АСТ (на 34,5 Ед/л – 56 %), КФК (на 121 Ед/л – 57 %).

Ключевые слова: COVID-19, интерлейкин-6, цитокиновый шторм, моноклональные антитела, Тоцилизумаб.

O. P. Selitskaya, M. L. Docenko, S. S. Gratchev

THE EFFECTIVENESS OF COVID-19 COMPLEX THERAPY WITH TOCILIZUMAB

Cytokine release syndrome with increased levels of interleukin-6 (IL-6) is associated with multiple organ damage and death in severe coronavirus disease. Trials to investigate the efficacy of IL-6 inhibitors, namely Tocilizumab, are ongoing with promising but conflicting results.

Objective. To identify the effectiveness of complex therapy for COVID-19 with the appointment of the drug Tocilizumab.

Material and methods. In order to identify the effectiveness and criteria for prescribing targeted therapy using Tocilizumab, a statistical analysis of clinical and laboratory parameters was performed in patients with severe and moderate COVID-19, in the group of patients treated with the drug ($n = 174$) and the group of patients receiving standard therapy (without Tocilizumab therapy) ($n = 70$). The comparison groups were similar in terms of gender and age characteristics.

The effectiveness of targeted therapy with the use of tocilizumab was assessed in terms of general and biochemical blood tests, levels of procalcitonin, IL-6 and presepsin, and outcomes among patients.

Results. The average values of the analyzed values (concentration of leukocytes, neutrophils p/n , AST, CPK-MB, LDH, creatinine, urea, IL-6, P-SEP before therapy were variably higher or lower than normal in patients of both analyzed groups and had statistically significant differences when compared between groups ($p < 0.05$). The concentrations of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, platelets, lymphocytes, ALT, albumin, CPK, total protein, CRP, ferritin and PCT did not have statistically significant differences between the groups before the appointment of therapy.

All analyzed parameters showed a variable change in the end point of control, depending on the improvement of the patient's condition or death. At the same time, the stabilization of leukocytes, neutrophils p/I , ALT, AST, CPK-MB, creatinine, CPK, ferritin, PCT, IL-6 and P-SEP in the tocilizumab therapy group was noted compared with the baseline and indicators of the comparison group.

The expected survival rate for therapy with tocilizumab was 2.5 times higher than for therapy without Tocilizumab.

Conclusion. After the use of Tocilizumab in patients of group 1, the level of CRP concentration significantly decreased (by 46.7 mg/l – 63 %), ferritin (by 366.9 ug/l – 84 %), PCT (by 0.122 ng/ml – 76 %), IL-6 (by 51.2 pg/ml – 93 %), P-SEP (by 225 pg/ml – 67 %), (by 4.1 U/l – 9 %), AST (by 34.5 U/l – 56 %), CPK (by 121 U/l – 57 %).

Key words: COVID-19, interleukin-6, cytokine storm, monoclonal antibodies, Tocilizumab.

С момента своего появления вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) был выявлен у миллионов людей по всему миру и унес сотни тысяч человеческих жизней, а также оказал негативное влияние на экономику многих стран [1]. Хотя у большинства пациентов, инфицированных SAR-CoV-2, у которых развивается коронавирусная болезнь (COVID-19), проявляются только легкие симптомы, примерно у 14 % пациентов развиваются тяжелые симптомы, а у 5 % развивается критическое заболевание, определяемое дыхательной недостаточностью, шоком и/или полиорганная недостаточность [2]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдается дисрегуляция иммунной системы, которая, как полагают, вызвана особым режимом запрограммированной гибели клеток, которая индуцирует несколько провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 β , IL-2, IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP1), и лимфопению с истощением как CD4+ и CD8+

Т-клетки, так и естественные Т-клетки-киллеры [3–5]. Продукция IL-6 и IL-1 α способствует привлечению нейтрофилов и цитотоксических Т-клеток к пораженным тканям, оба из которых способствуют повреждению тканей, приводящему к острому повреждению легких, за счет продукции свободных радикалов кислорода и медиаторов воспаления. Действительно, было показано, что более высокие концентрации интерлейкина-6 в сыворотке связаны с более высокими уровнями виремии SARS-CoV-2 [6], длительным выделением вирусной РНК, переходом на искусственную вентиляцию легких и смертью [7, 8].

Вследствие развития синдрома «повышенного высвобождения цитокинов» при тяжелых формах COVID-19 противовоспалительная терапия (ПВТ) в настоящее время рассматривается как ведущее направление патогенетического лечения этих форм заболевания [9]. Один из блокаторов рецепторов IL-6, предложенный для лечения COVID-19, Тоцилизумаб, был одобрен для лечения синдрома высвобож-

дения цитокинов, который может возникнуть после некоторых форм иммунотерапии [10, 11]. Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали положительный эффект при включении тоцилизумаба в схему лечения осложнений COVID-19. Так, например, в исследовании Тереховой В. Ю. была подтверждена эффективность применения Тоцилизумаба в разовой дозе 400 мг у пациентов с COVID-19 разных возрастных групп, находящихся на разного уровня респираторной поддержке, на основе снижения тяжести состояния по шкале NEWS2, уровня С-реактивного белка, фибриногена, ИЛ-6, прекращения лихорадки [12], что подтверждено в ряде других исследований при вариативности доз и методик введения препарата [13]. Тогда как согласно данным Ортенберг Э. А. годичный опыт массивного применения Тоцилизумаба в рамках пандемии COVID-19 не дал однозначного ответа о его клинической эффективности, в отличие от значительно менее затратной терапии глюкокортикостероидами [14]. В исследовании Stone J. H. et al. Тоцилизумаб не был эффективен для предотвращения интубации или смерти у госпитализированных пациентов с Covid-19 средней степени тяжести [15]. Однако автор отмечает, что нельзя исключать некоторую пользу или вред, поскольку доверительные интервалы для сравнения эффективности были широкими. При этом разная динамика снижения уровня СРБ в каждом конкретном случае по данным Веселовой Е. И. и соавт. может быть связана как с формой препарата, так и с другими факторами, установить которые не удалось [16]. Эти данные подтверждает и систематический обзор 3 не-прямых доклинических исследований и 28 клинических исследований, включающих 5776 пациентов с COVID-19 [17].

Противоречивость данных предыдущих исследований обуславливает актуальность проведения дальнейших изысканий в данном направлении. В связи с этим целью настоящего исследования являлось определение эффективности комплексной терапии COVID-19 с назначением препарата Тоцилизумаб.

Материалы и методы. С целью выявления эффективности таргетной терапии с применением Тоцилизумаба ретроспективно проведен статистический анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов с тяжелой

формой COVID-19, поступивших на лечение в отделение анестезиологии и реанимации № 3 УЗ 5 ГКБ г. Минска с 2020 по 2022 гг. Все пациенты в зависимости от направления терапии были разделены на 2 группы:

1 группа – лечение с назначением Тоцилизумаба ($n = 174$), из них 99 (57 %) женского и 77 (43 %) мужского пола в возрасте от 32 до 85 лет ($60,6 \pm 11,6$ лет);

2 группа – лечение без назначения Тоцилизумаба ($n = 70$), из них 33 (47 %) женского и 37 (53 %) мужского пола в возрасте от 35 до 89 лет ($60,1 \pm 11,7$ лет).

Анализируемые группы пациентов не отличались по возрастным ($p = 0,61$) и половым признакам ($p = 0,87$). Временной диапазон от начала симптоматики заболевания до обращения за медицинской помощью ($p = 0,132$), ИМТ ($p = 0,08$), АД ($p = 0,401$), средний показатель периферической кислородной сатурации (SpO₂) артериальной крови ($p = 0,083$) не имели статистически достоверной разницы ($p > 0,05$). Большинство пациентов обеих анализируемых групп предъявляли жалобы на слабость, одышку, повышение температуры тела более 38 °С, кашель, реже отмечали наличие тошноты и рвоты, диареи. Среди осложнений в обеих группах пациентов регистрировали дыхательную недостаточность 1–3 степени, отек легких и СПОН. Большинство пациентов, получавших Тоцилизумаб, получили одну дозу ($n = 156$), две дозы получили ($n = 18$).

Эффективность таргетной терапии с применением Тоцилизумаба оценивали по следующим критериям: показатели общего и биохимического анализа крови, концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина, исходы среди пациентов – конечная точка периода наблюдения. Выявляли разницу в анализируемых средних показателях между группами пациентов исходно и после терапевтического приема препарата в составе комплексной терапии COVID-19 в динамике на протяжении периода терапии до выписки из отделения либо констатации летального исхода.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10,0. Нормальность распределения переменных, проведенная по критерию χ^2 , показала их отличное от нормального распределение, в связи, с чем применя-

лись методы непараметрической статистики. Результаты описывали медианой и интерквартильным размахом в формате Me (25 %-75 %). Эффективность терапии Тоцилизумабом в виде выживаемости была графически изображена с использованием кривых Каплана-Мейера. Статистическая значимость была установлена на уровне $p = 0,05$. Данные пациентов вводились и анализировались с первого дня поступления до исхода – выписки из отделения или летальный исход. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные данные показали, что значение концентрации лейкоцитов в крови у пациентов группы с приемом препарата на момент поступления составили $6,64 \pm 3,1 \cdot 10^9/\text{л}$ (таблица 1); средние значения концентрации лейкоцитов в крови у пациентов 2 группы составили $10,98 \pm 6,97 \cdot 10^9/\text{л}$, что имело статистически значимую разницу в сторону более высоких показателей в группе 2 на уровне $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

Средние значения концентрации нейтрофилов п/я в крови у пациентов группы с приемом препарата на момент поступления составили $0,33 \pm 0,76 \cdot 10^9/\text{л}$; средние значения концентрации лейкоцитов в крови у пациентов 2 группы составили $0,75 \pm 1,35 \cdot 10^9/\text{л}$, что имело статистически значимую разницу в сто-

рону более высоких показателей в группе 2 на уровне $p = 0,002$ ($p < 0,05$).

Для пациентов 1 группы в отличие от 2 группы характерными является динамическое улучшение показателей концентрации лейкоцитов ($p = 0,001$) и вариативная стабилизация показателей концентрации нейтрофилов п/я (0,002). Тем не менее, эти данные имели статистически значимые отличия и в первой точке контроля до лечения. Как и в группе сравнения среди доли пациентов первой группы так же отмечена стабилизация показателей концентрации эритроцитов и тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита. Но эти данные показателей в группах при их сравнении не имели статистически значимых отличий.

Результаты анализа биохимического анализа крови пациентов 1 и 2 групп при его первичном мониторинге представлены в таблице 2.

При поступлении в отделение у пациентов обеих анализируемых групп выявлены отклонения от нормативных значений в сторону их повышения в результатах концентрации АлАТ (АЛТ) (без статистически значимых отличий между группами на уровне $p = 0,6$), АсАТ (АСТ) (со статистически значимой разницей между группами на уровне $p = 0,04$), КФК (со статистически значимой разницей между группами на уровне $p = 0,01$), ЛДГ (со статистически значимой разницей между группами на уровне $p = 0,009$),

Таблица 1. Первичные (при поступлении) и повторные средние показатели общего анализа крови пациентов анализируемых групп, Me (25 %-75 %)

Показатель	Единица измерения	Норма	На этапе до комплексной терапии		p	На этапе после комплексной терапии		p
			Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)		Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)	
Лейкоциты, WBC	$10^9/\text{л}$	4,0–8,8	5,73 [4,65–7,9]	9,0 [6,47–12,7]†	0,001	5,1 [4,22–7,3]	8,83 [6,1–12,1]†	0,001
Эритроциты, RBC	$10^{12}/\text{л}$	4,0–5,1	4,8 [4,4–5,2]	4,73 [4,29–5,2]	0,26	4,18 [3,1–4,51]	3,97 [3,1–4,4]	0,54
Гемоглобин, HGB	г/л	132–164	140,0 [130,25–149,5]	142,5 [128–154,25]	0,52	140 [102,5–151,5]	143,1 [93,5–157,75]	0,13
Гематокрит, HCT	%	40,0–48,0	42,9 [39,8–45,4]	42 [38,8–45,4]	0,51	44,7 [39,6–44,0]	42,1 [38,6–44,1]	0,23
Тромбоциты, PLT	$10^9/\text{л}$	150–400	162 [136,2–221,1]	185,2 [134–270,3]	0,08	194,7 [161,8–243,5]	255,2 [223,3–260,5]	0,06
Лимфоциты	$10^9/\text{л}$	1–4,8	1,1 [0,84–1,4]	1,1 [0,78–1,32]	0,65	1,95 [1,4–2,16]	1,8 [1,6–2,5]	0,49
Нейтрофилы п/я	$10^9/\text{л}$	0,04–0,3	0,3 [0,14–0,48]†	0,7 [0,2–0,88]†	0,002	0,09 [0,045–0,13]	0,8 [0,65–1,19]†	0,002

Примечание: * статистически достоверное динамическое изменение показателя на уровне $p < 0,05$.

Таблица 2. Первичные (при поступлении) и повторные средние показатели биохимического анализа крови пациентов анализируемых групп, Ме (25%–75%)

Показатель	Единица измерения	Норма	На этапе до комплексной терапии		P	На этапе после комплексной терапии		P
			Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)		Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)	
АлАТ (АЛТ)	Ед/л	до 45	45,2 [24,8–51,6]↑	46,1 [26,5–57,3]↑	0,6	41,1 [22,4–50,2]*	52,3 [36,5–98,9]↑*	0,001
Альбумин	г/л	35–55	36,1 [31,6–38,8]	33,8 [31,8–37,05]↓	0,06	39,2 [28,1–50,85]	36,3 [28,53–39,98]	0,07
АсАТ (АСТ)	Ед/л	до 45	61,6 [41,8–88,3]↑	51,35 [34–86,67]↑	0,04	27,1 [19,4–30]*	48,2 [32–62,57]↑	0,001
КФК-МВ	Ед/л	до 25	21,1 [16,4–22,65]	25,3 [18,7–28,5]↑	0,04	17,1 [10,7–17,4]	33,1 [23,01–43,15]↑	0,002
Креатинин	мкмоль/л	53–115	89 [76–113]	118 [87,75–135,17]↑	0,002	86,9 [63–93,7]*	116 [78–147]↑*	0,001
КФК	Ед/л	20–200	212,2 [90,75–291,75]↑	259 [194–309]↑	0,04	91,2 [74,1–269,5]*	214,2 [42,15–811,2]↑*	0,001
ЛДГ	Ед/л	135–225	319 [245,5–416]↑	389 [281,5–604,15]↑	0,009	206 [119–287,2]*	215 [156,9–485,8]*	0,53
Мочевина	ммоль/л	2,5–8,3	5,4 [4,7–8,3]	8,8 [4,8–13]↑	0,02	6,1 [4,1–14,9]	6,79 [6,3–11,13]*	0,21
Общий белок	г/л	64–84	67,6 [64,8–72,7]	64,9 [61,7–73,1]	0,06	66,8 [61,5–71,8]	65,4 [59,6–68,8]	0,37
СРБ	мг/л	до 5	74,02 [17,7–157,77]↑	71,44 [22,64–112,3]↑	0,08	27,3 [2,4–59,5]↑*	57,3 [2,7–131,4]↑*	0,001
Ферритин	мкг/л	22–310	435,2 [301,1–567,8]↑	650,8 [237,3–1571]↑	0,001	68,3 [15,6–112,4]*	465 [271–654–51,6]↑*	0,001

Примечание: * статистически достоверное динамическое изменение показателя на уровне $p < 0,05$.

ферритина (со статистически значимой разницей между группами на уровне $p = 0,32$), СРБ (без статистически значимых отличий между группами на уровне $p = 0,58$).

В отличие от 1 группы, в 2 группе пациентов при поступлении в отделение выявлены сниженные показатели концентрации альбумина (без статистически значимых отличий между группами на уровне $p = 0,18$) и повышенный показатель мочевины (со статистически значимой разницей между группами на уровне $p = 0,02$). Таким образом, были выявлены показатели АСТ, КФК-МВ, креатинина, ЛДГ и мочевины в начальной точке терапии имели статистически значимые отличия при их сравнении между группами, тогда как показатели концентрации АЛТ, альбумина, КФК, общего белка, СРБ и ферритина отличались от референсных значений и не имели статистически значимых отличий при их сравнении между группами.

В динамике на протяжении периода наблюдения отмечено резкое отличие в показателях некоторых анализируемых биохимических маркеров в сравниваемых группах. Так,

для пациентов 1 группы в динамике характерными являются вариативные показатели биохимического анализа крови со снижением концентрации АЛТ ($p = 0,001$), АСТ ($p = 0,001$), КФК ($p = 0,001$), СРБ ($p = 0,001$) и ферритина ($p = 0,001$) при повышении концентраций общего белка и альбумина. В группе сравнения показатели АЛТ, АСТ, КФК, КФК-МВ, креатинина, СРБ и ферритина оставались на уровне выше референсных значений. Таким образом, можно отметить влияние комплексной терапии с включением препарата Тоцилизумаб, на стабилизацию у этой группы пациентов концентрации АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, СРБ и ферритина. Тем не менее, в обеих группах отмечен широкий диапазон разброса полученных биохимических показателей крови. Результаты сравнительного анализа концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина у пациентов 1 и 2 групп при их первичном и повторном мониторинге представлены в таблице 3.

До лечения значения ПКТ в группах сравнения не имели статистически достоверной разницы ($p > 0,05$), тогда как значения ИЛ-6 и P-SEP имели статистически достоверную разницу

Таблица 3. Первичные (при поступлении) и повторные средние показатели концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина у пациентов анализируемых групп, Ме (25 %-75 %)

Показатель	Единица измерения	Норма	На этапе до комплексной терапии		p	На этапе после комплексной терапии		p
			Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)		Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)	
ПКТ	нг/мл	до 0,046	0,16 [0,04-0,32]↑	0,19 [0,06-4,01]↑	0,08	0,038 [0,02-1,2]	0,18 [0,12-1,2]↑	0,001
ИЛ-6	пг/мл	до 7	55,01 [18,4-131,35]↑	59,34 [31,16-147,12]↑	0,05	3,81 [2,8-4,7]	17,92 [13-21,5]↑	0,001
P-SEP	пг/мл	60,1-200,0	332,5 [207-585,25]↑	771,5 [488,25-1054,75]↑	0,02	107,5 [61,7-155,6]	736,8 [379,2-965,4]↑	0,001

на уровне $p = 0,05$ и $p = 0,02$ соответственно. В динамике у пациентов обеих групп выявлены вариативные показатели концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина. При этом отмечено динамическое снижение уровня воспалительных цитокинов ПКТ, ИЛ-6 и P-SEP в первой группе до референсных значений при их более высоких показателях в группе сравнения.

На рисунке 1 показаны исходы среди пациентов, получавших Тоцилизумаб и традиционную терапию, в конце периода наблюдения.

Проведенный статистический анализ вероятности подтверждения гипотезы о более высокой выживаемости в группе 1 (Тоцилизумаб)

в сравнении с группой 2 (без Тоцилизумаба) с помощью кривой Каплана-Мейера и логарифмического рангового теста показал результаты, представленные на рисунке 2.

Ожидаемая частота выживаемости при терапии с помощью Тоцилизумаба находится на уровне 83,78, тогда как при терапии без Тоцилизумаба этот показатель составил 35,21. Наблюдаемая стандартизированная величина эффекта, рассчитанная с помощью логарифмического рангового теста, составила 0,26. Это говорит о статистически достоверной значимости различий между анализируемыми группами. По сравнению с оставшимися в живых

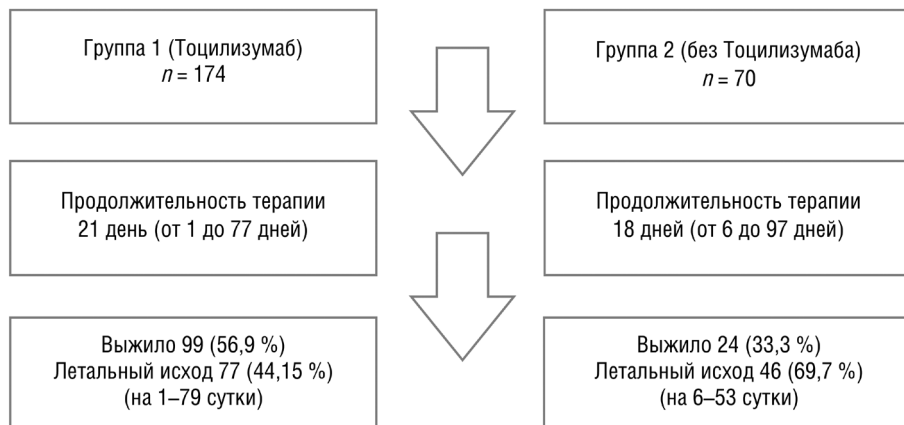


Рисунок 1. Исходы среди пациентов групп сравнения

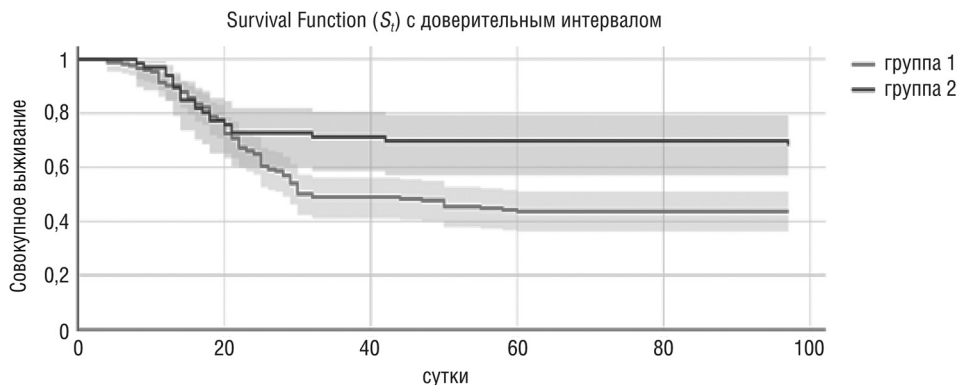


Рисунок 2. Кривая выживаемости Каплана Мейера в группе 1 (Тоцилизумаб) и группе 2 (без Тоцилизумаба)

пациентами, умершие пациенты были старше, имели сопутствующие АГ и сахарный диабет; у них была выше вероятность интубации, СПОН, отека легких, гипотензии и более тяжелого ОРДС; эти пациенты имели более длительную продолжительность лабораторных отклонений, включая нейтрофилию, во время начала лечения любым препаратом. У всех умерших были повышенные маркеры воспаления, соответствующие ухудшению течения COVID-19 на момент смерти. Лимфопения и/или нейтрофилия разрешились после начала лечения у большинства пациентов, которые выжили, но не у тех, кто умер.

Выводы

1. После применения Тоцилизумаба у пациентов 1 группы существенно снизился уровень концентрации СРБ (на 46,7 мг/л – 63 %), ферритина (на 366,9 мкг/л – 84 %), ПКТ (на 0,122 нг/мл – 76 %), ИЛ-6 (на 51,2 пг/мл – 93 %), P-SEP (на 225 пг/мл – 67 %), АЛТ (на 4,1 Ед/л – 9 %), АСТ (на 34,5 Ед/л – 56 %), КФК (на 121 Ед/л – 57 %).

2. Результаты исследования указывают на эффективность препарата Тоцилизумаб у пациентов с цитокиновым штормом с тяжелым течением COVID-19.

3. Требуется дальнейшее изучение влияния назначения препарата, возможности индивидуального подхода в его применении у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Литература

1. *Wiersinga, W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782–793.*
2. *Tay, M. Z., Poh C. M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363–374.*
3. *Chen, G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // The J. of Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2620–2629.*
4. *Qin, C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762–768.*
5. *Chen, X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.*

6. *Chen, X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.*

7. *Del Valle, D. M., Kim-Schulze S., Huang H. H. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1636–1643.*

8. *Сухомлинова, И. М. Тоцилизумаб, барицитиниб, олокизумаб и дексаметазон: сравнительная характеристика и прогноз эффективности при COVID-19 / И. М. Сухомлинова, И. Г. Бакулин, М. Ю. Кабанов // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 7. – С. 110–116.*

9. *Roche FDA approves Roche's Actemra/RoActemra (tocilizumab) for the treatment of CAR T cell-induced cytokine release syndrome [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.roche.com/media/releases/medcor-2017-08-30.htm>. – Date of access: 02.05.2023.*

10. *Buonaguro, F. M., Puzanov I., Ascierto P. A. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS // J. of Transl. Med. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 165.*

11. *Терехова, В. Ю. Применение тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 / В. Ю. Терехова // Трибуна ученого. – 2021. – № 4. – С. 408–411.*

12. *Насонов, Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6 / Е. Л. Насонов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 629–644.*

13. *Практика применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 (результаты ретроспективного мониторинга) / Л. Н. Гавриленко, И. Н. Кожанова, И. С. Романова [и др.] // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 773–783.*

14. *Ортенберг, Э. А. COVID-19 и тоцилизумаб – клинико-экономические параллели (обзор литературы) / Э. А. Ортенберг // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 69–72.*

15. *Stone, J. H., Frigault M. J., Serling-Boyd N. J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 // The N. Engl. J. of Med. – 2020. – Vol. 383, № 24. – P. 2333–2344.*

16. *Применение разных форм тоцилизумаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 7–14.*

17. *Cortegiani, A., Ippolito M., Greco M. et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 52–66.*

18. *Цитокиновый шторм при коронавирусной инфекции COVID-19: опыт использования препарата тоцилизумаб / Э. А. Доценко, М. В. Шолкова, И. Я. Гуцалюк [и др.] // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 434–444.*

References

1. *Wiersinga, W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782–793.*
2. *Tay, M. Z., Poh C. M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363–374.*

3. *Chen, G., Wu D., Guo W. et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *The J. of Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2620–2629.
4. *Qin, C., Zhou L., Hu Z. et al.* Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762–768.
5. *Chen, X., Zhao B., Qu Y. et al.* Detectable serum severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.
6. *Chen, X., Zhao B., Qu Y. et al.* Detectable serum severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.
7. *Del Valle, D. M., Kim-Schulze S., Huang H. H. et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1636–1643.
8. *Suhomlinova, I. M.* Tocilizumab, baricitinib, olokizumab i deksametazon: sravnitel'naja karakteristika i prognoz jeffektivnosti pri COVID-19 / I. M. Suhomlinova, I. G. Bakulin, M. Ju. Kabanov // *Terapija.* – 2022. – T. 8, № 7. – S. 110–116.
9. *Roche* FDA approves Roche's Actemra/RoActemra (tocilizumab) for the treatment of CAR T cell-induced cytokine release syndrome [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2017-08-30.htm>. – Date of access: 02.05.2023.
10. *Buonaguro, F. M., Puzanov I., Ascierto P. A.* Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS // *J. of Transl. Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 165.
11. *Terehova, V. Ju.* Primenenie tocilizumaba u pacientov s COVID-19 / V. Ju. Terehova // *Tribuna uchenogo.* – 2021. – № 4. – S. 408–411.
12. *Nasonov, E. L.* Koronavirusnaja bolezn'-2019 (COVID-19): znachenie ingibitorov IL-6 / E. L. Nasonov // *Pul'monologija.* – 2020. – T. 30, № 5. – S. 629–644.
13. *Praktika* primeneniya tocilizumaba u pacientov s COVID-19 (rezul'taty retrospektivnogo monitoringa) / L. N. Gavrilenko, I. N. Kozhanova, I. S. Romanova [et al.] // *Recept.* – 2021. – T. 24, № 6. – S. 773–783.
14. *Ortenberg, Je. A.* SOVID-19 i tocilizumab – kliniko-ekonomicheskie paralleli (obzor literatury) / Je. A. Ortenberg // *Universitetskaja medicina Urala.* – 2021. – T. 7, № 4. – S. 69–72.
15. *Stone, J. H., Frigault M. J., Serling-Boyd N. J. et al.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 // *The N. Engl. J. of Med.* – 2020. – Vol. 383, № 24. – P. 2333–2344.
16. *Primenenie* raznyh form tocilizumaba v lechenii pacientov so srednetjazhelym i tjazhelym techeniem COVID-19 / E. I. Veselova, G. D. Kaminskij, O. V. Lovacheva [et al.] // *Tuberkulez i bolezni legkih.* – 2021. – T. 99, № 1. – S. 7–14.
17. *Cortegiani, A., Ippolito M., Greco M. et al.* Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review // *Pulmonology.* – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 52–66.
18. *Citokinovyj* shtorm pri koronavirusnoj infekcii COVID-19: opyt ispol'zovanija preparata tocilizumab / Je. A. Docenko, M. V. Sholkova, I. Ja. Gucaljuk [et al.] // *Recept.* – 2021. – T. 24, № 4. – S. 434–444.

Поступила 10.05.2023 г.