

Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп

Д.С. Фомина^{1,6}, Н.Г. Потешкина^{1,3}, И.П. Белоглазова^{1,3}, З.Ю. Мутовина^{1,5}, И.В. Самсонова¹, Е.А. Ковалевская¹, А.И. Загребнева^{1,3}, Н.Ф. Фролова¹, Д.Б. Крлыкова¹, Т.С. Круглова¹, Е.Н. Бобрикова¹, С.А. Сердотецкова¹, О.В. Манченко¹, Т.Н. Маркова^{1,2}, А.А. Чернов^{1,5}, М.А. Лысенко^{1,3}

- 1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 6 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Фомина Дарья Сергеевна — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, руководитель центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Потешкина Наталия Георгиевна — д. м. н., профессор, руководитель университетской клиники Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; заведующая кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 194-04-37; e-mail: nat-pa@yandex.ru

Белоглазова Ирина Павловна — к. м. н., врач-терапевт-пульмонолог, заведующая 4-м терапевтическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-17-78; e-mail: beloglazova.irina@gmail.com

Мутовина Зинаида Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, врач-ревматолог, заведующая ревматологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-19-69; e-mail: zmutovina@mail.ru

Самсонова Инна Владимировна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-29-90; e-mail: innasamsonova@yandex.ru

Ковалевская Елена Анатольевна — к. м. н., врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 194-04-37; e-mail: tolyaaa@mail.ru

Загребнева Алена Игоревна — к. м. н., заведующая консультативно-диагностическим отделением № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-17-76; e-mail: alrheumo@mail.ru

Фролова Надия Фятовна — к. м. н., врач-нефролог, заместитель главного врача по нефрологической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-17-84; e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Крлыкова Дарья Борисовна — врач-стажер отделения аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-45-65; e-mail: krlkova@yandex.ru

Круглова Татьяна Сергеевна — врач-аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-45-65; e-mail: surckova.t@yandex.ru

Бобрикова Елена Николаевна — заведующая консультативно-диагностическим отделением центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-45-65; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Сердотецкова Софья Александровна — врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-45-65; e-mail: darklynx813@gmail.com

Манченко Оксана Владимировна — к. м. н., врач-рентгенолог рентгенологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-17-29; e-mail: o-manchenko@ya.ru

Маркова Татьяна Николаевна — д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-17-83; e-mail: markovatin28@yandex.ru

Чернов Антон Александрович — врач-терапевт отдела клинической фармакологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, младший научный сотрудник Научно-исследовательского

института молекулярной и персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 945-81-39; e-mail: sbornay1med@yandex.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна — д. м. н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-39-36; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Резюме

Согласно накопленным клиническим данным, одной из причин тяжелых повреждений клеток эпителия легких, ассоциированных с SARS-CoV-2 (2019-nCoV), является острый, вовремя недооцененный синдром «цитокинового шторма» (цитокиновый каскад, гиперцитокинемия) с характерными признаками выраженного гипервоспалительного синдрома с последующей полиорганной недостаточностью. В работе представлены результаты анализа эффективности терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) у пациентов ($n = 181$) разных возрастных групп с развившейся пневмонией в рамках COVID-19. **Целью** исследования явилась оценка эффективности терапии ТЦЗ у пациентов разных возрастных групп с развившейся пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** В одноцентровом нерандомизированном проспективном исследовании оценки эффективности терапии ТЦЗ, проведенном на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, приняли участие пациенты ($n = 181$) с внебольничной пневмонией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Больные были распределены в 3 возрастные подгруппы: до 50 лет, 50–70 лет, старше 70 лет. Пациентам с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, получающим неинвазивную кислородную поддержку, и больным, у которых проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), в дополнение к основной терапии назначен ТЦЗ однократно в дозе 400 мг. **Результаты.** Достоверных различий между возрастными группами по тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) не выявлено, однако отмечено достоверно более тяжелое состояние и более высокий уровень смертности ($p < 0,001$) у больных старше 70 лет по сравнению с остальными возрастными группами. После терапии ТЦЗ у больных каждой из возрастных групп тяжесть состояния, оцененная по шкале *National Early Warning Score* (NEWS2), достоверно снизилась по сравнению с исходными показателями. **Заключение.** По данным пилотного исследования продемонстрирована эффективность и безопасность применения ТЦЗ у пациентов всех представленных возрастных групп с COVID-ассоциированным повреждением легочной ткани и признаками «цитокинового шторма». При этом у пациентов до 50 лет после терапии ТЦЗ удалось добиться большей клинической эффективности по сравнению с больными остальными группами. По степени тяжести состояния и лабораторным критериям самая низкая клиническая эффективность терапии ТЦЗ отмечена у пациентов старше 70 лет; как следствие, в этой же группе отмечен самый высокий уровень смертности. При этом в случае неблагоприятного исхода терапии ТЦЗ не оказывала положительного влияния на изменение лабораторных показателей и степень тяжести заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, «цитокиновый шторм», интерлейкин-6, тоцилизумаб.

Для цитирования: Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П., Мутвина З.Ю., Самсонова И.В., Ковалевская Е.А., Загребнева А.И., Фролова Н.Ф., Крлыкова Д.Б., Круглова Т.С., Бобрикова Е.Н., Сердотецкова С.А., Манченко О.В., Маркова Т.Н., Чернов А.А., Лысенко М.А. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172

Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups

Dar'ya S. Fomina^{1,6}, Nataliya G. Poteschkina^{1,3}, Irina P. Beloglazova^{1,3}, Zinaida Yu. Mutovina^{1,4}, Inna V. Samsonova¹, Elena A. Kovalevskaya¹, Alena I. Zagrebneva^{1,3}, Nadija F. Frolova¹, Dar'ya B. Krlykova¹, Tat'yana S. Kруглова¹, Elena N. Bobrikova¹, Sof'ya A. Serdotetskova¹, Oksana V. Manchenko¹, Tat'yana N. Markova^{1,2}, Anton A. Chernov^{1,5}, Mar'yana A. Lysenko^{1,3}

1 – State Institution «City Hospital No. 52», Moscow Health Department: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia;

2 – A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: Moscow, ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia;

3 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

4 – Central State Medical Academy of Continuing Professional Education, President Office of the Russian Federation: ul. Marshala Timoshenko 19, build. 1A, 121359, Russia;

5 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia;

6 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Dar'ya S. Fomina, Candidate of Medicine, Allergist and immunologist, Head of of diagnostic Division of Allergy and Immunology Center, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department, Associate Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Nataliya G. Poteschkina, Doctor of Medicine, Professor, Head of University Clinic, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department, Head of Department General Therapy Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 194-04-37; e-mail: nat-pa@yandex.ru

Irina P. Beloglazova, Candidate of Medicine, therapist, pulmonologist, Chief of 4th Therapist Division, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-17-78; e-mail: beloglazova.irina@gmail.com

Zinaida Yu. Mutovina, Candidate of Medicine, Associate Professor of General Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Continuing Professional Education, President Office of the Russian Federation, Rheumatologist, Head of the Rheumatology Department, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-19-69; e-mail: zmutovina@mail.ru

Inna V. Samsonova, Candidate of Medicine, Deputy Chief Medical Officer, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-29-90; e-mail: innasamsonova@yandex.ru
Elena A. Kovalevskaia, Candidate of Medicine, Cardiologist, Head of the Cardiology Department, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 194-04-37; e-mail: tolyaaa@mail.ru
Alena I. Zagrebneva, Candidate of Medicine, Head of Consultative and Diagnostic Department No.2, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department, Associate Professor of the General Therapy Faculty of Continuing Professional Education N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-76; e-mail: alrheumo@mail.ru
Nadija F. Frolova, Candidate of Medicine, nephrologist, Deputy Chief Physician for Nephrological Care, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-17-84; e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru
Dar'ya B. Krlykova, Junior Physician of Allergology and Immunology Division, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-45-65; e-mail: krlykova@yandex.ru
Tat'yana S. Kruglova, Allergist and immunologist, Chief of Allergology and Immunology Division, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-45-65; e-mail: surckova.t@yandex.ru
Elena N. Bobrikova, Chief of the diagnostic Division of Allergology and Immunology Center, State Institution "City Hospital No.52"; tel.: (499) 196-39-36; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru
Sof'ya A. Serdotetskova, Allergist and immunologist, Diagnostic Division of Allergology and Immunology Center, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-45-65; e-mail: darklynx813@gmail.com
Oksana V. Manchenko, Candidate of Medicine, Radiologist of the Radiology Department, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-17-29; e-mail: o-manchenko@ya.ru
Tat'yana N. Markova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Head of Endocrinology Department, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-17-83; e-mail: markovnatn28@yandex.ru
Anton A. Chernov, Clinical Pharmacology Therapist, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department, Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 945-81-39; e-mail: sbornaylmed@yandex.ru
Mar'ya A. Lysenko, Doctor of Medicine, Hospital Chief Executive Officer, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department, Professor, Department of General Therapy, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-39-36; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Abstract

According to accumulated clinical data, one of the causes of severe damage to lung epithelial cells associated with SARS-CoV-2 (2019-nCoV) is an acute, timely underestimated "cytokine storm" (cytokine cascade, hypercytokinaemia) with characteristic signs of an expressed hyper-inflammatory syndrome with subsequent polyorganic failure. The study presents the results of the analysis of the effectiveness of tocilizumab therapy (TCZ) in patients ($n = 181$) of different age groups with developed pneumonia caused by SARS-CoV-2. **The aim** of the study was to evaluate the effectiveness of TCZ therapy in patients of different age groups with developed pneumonia in the frame of COVID-19. **Methods.** Patients ($n = 181$) with community-acquired pneumonia caused by coronavirus SARS-CoV-2 are included in a one-center, non-randomized, prospective study to evaluate the effectiveness of TCZ therapy conducted at the State Public Health Institution "City Clinical Hospital No.52" of the Moscow City Health Department. Patients were divided into 3 age subgroups – up to 50 years, 50–70 years and over 70 years. Patients with community-acquired SARS-CoV-2-induced pneumonia receiving non-invasive oxygen support and patients who had artificial lung ventilation (ALV) were given a single dose of 400 mg of TCZ in addition to basic therapy. **Results.** There are no significant differences between age groups in the severity of pneumonia according to the data of the computed tomography (CT), however, a more severe condition and a higher mortality rate ($p < 0.001$) were reliably observed in patients over 70 age compared to the other age groups. After TCZ treatment in patients of each age group, the severity of the condition assessed on the National Early Warning Score (NEWS2) has been significantly reduced compared to the baseline. **Conclusion.** According to the data of the pilot study the efficacy and safety of TCZ in patients of all presented age groups with COVID-associated pulmonary tissue lesion and signs of "cytokine storm" was demonstrated. At the same time, patients up to 50 years after the therapy of TCZ managed to achieve greater clinical efficiency compared to patients in other groups. According to the severity of the state and laboratory criteria, the lowest clinical efficacy of TCZ therapy was observed in patients over 70 years of age; as a consequence, the highest mortality rate was observed in the same group. At the same time, the TCZ therapy has not had a positive impact on the change of laboratory values and the severity of the disease in case of unfavorable outcome.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, "cytokine storm", interleukin-6, tocilizumab.

For citation: Fomina D.S., Poteshkina N.G., Beloglazova I.P., Mutovina Z.Yu., Samsonova I.V., Kovalevskaia E.A., Zagrebneva A.I., Frolova N.F., Krlykova D.B., Kruglova T.S., Bobrikova E.N., Serdotetskova S.A., Manchenko O.V., Markova T.N., Chernov A.A., Lysenko M.A. Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (2): 164–172 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172

Одной из основных целей РНК-вируса SARS-CoV-2 (2019-nCoV) являются клетки эпителия легких. Наиболее тяжелым проявлением заболевания считается молниеносное развитие пневмонии, уровень смертности при которой выше, чем в остальных случаях SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Вирус поражает пациентов всех возрастов, у лиц старшей возрастной группы с сопутствующими хроническими заболеваниями чаще встречаются тяжелые формы инфекции в сравнении с общей популяцией (37,6 % vs 20,5 %; $p < 0,001$) [1].

На данном этапе не существует лицензированных препаратов, специфичных для лечения пациентов с COVID-19, многие лекарственные препараты и альтернативные методики уже проходят клинические исследования и испытания. Отмечается острая потребность в этиотропном лечении пациентов с тяжелыми формами заболевания. Современная тактика

лечения больных включает в себя профилактику сопутствующей инфекции, а также поддерживающие мероприятия, в т. ч. кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что одной из причин тяжелых повреждений является острый, вовремя недооцененный синдром «цитокинового шторма» (выброс цитокинов, гиперцитокинемия) с характерными признаками выраженного гипервоспалительного синдрома и последующей полиорганной недостаточностью.

В клинической практике возникновение синдрома «цитокинового шторма» описано при септических и других патологических состояниях, в частности, трансплантации CAR-T-клеток при лечении некоторых видов гемобластозов [2]. По результатам недавних клинических испытаний при трансплантации CAR-T-клеток показана эффективность ингибитора

рецепторов интерлейкина (IL)-6 тоцилизумаба (ТЦЗ). В Российской Федерации препарат одобрен при ревматоидном и ювенильном артрите с целью подавления гемофагоцитарного лимфогистицидоза, для которого также характерен массивный выброс цитокинов. По данным отечественных исследований отмечено не только эффективное влияние на лабораторные показатели ТЦЗ при ревматоидном и ювенильном артрите [3, 4], но и стойкая ремиссия [5]. В США, странах Европейского Союза, Швейцарии недавно зарегистрирован и расширены показания к применению ТЦЗ для лечения синдрома «цитокинового шторма» при CAR-T-клеток терапии некоторых гемобластозов [6].

ТЦЗ представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6 из подкласса иммуноглобулинов (Ig) G1. Препарат избирательно связывается с рецептором IL-6 и ингибирует как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6 (sIL-6R и mIL-6R) [7].

Профиль цитокинов, напоминающий течение гемофагоцитарного лимфогистицидоза при ревматоидном артрите зафиксирован в ходе развития инфекционного процесса при COVID-19. У больных отмечено повышение уровня IL-2, -6, -7, хемоаттрактанта моноцитов, макрофагов, воспалительного белка- α_1 и фактора некроза опухоли [8–11].

Группой китайских ученых опубликованы данные, где приведены аргументы, что ТЦЗ, блокируя сигнальные пути двух ключевых воспалительных факторов — IL-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, способен уменьшить воспалительный ответ у пациентов с COVID-19 при выявлении высокого уровня IL-6 [12]. В нескольких клиниках проведена попытка использования ТЦЗ для подавления высвобождения цитокинов у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с пневмонией. Сообщается о нескольких случаях эффективности ТЦЗ у пациентов на поздних стадиях инфекции COVID-19.

P.Luo et al. описано применение монотерапии ТЦЗ в комбинации с метилпреднизолоном [13]. *J.M.Michot* (Франция) [14] описан случай успешной терапии ТЦЗ в сочетании с противовирусной и антибактериальной терапией у пациента с метастатическим саркоматоидным почечнопочечным раком, т. е. при изначально неблагоприятном воспалительном фоне. В настоящее время в Италии проводится клиническое исследование TOCIVID-19 (NCT04317092) для оценки эффективности и безопасности применения ТЦЗ у пациентов с тяжелой формой пневмонии COVID-19, в т. ч. в критическом состоянии¹. По данным международного многоцентрового исследования (NCT04327388) установлена также эффективность сарилумаба (аналог ТЦЗ) у пациентов с тяжелым / критическим течением

инфекции SARS-CoV-2 с сопутствующими заболеваниями². В данной работе представлены результаты анализа эффективности терапии ТЦЗ у пациентов ($n = 181$) разных возрастных групп с развившейся пневмонией при COVID-19.

Материалы и методы

В одноцентровом нерандомизированном проспективном исследовании по оценке эффективности терапии ТЦЗ, проведенном на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, приняли участие пациенты ($n = 181$) с внебольничной пневмонией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Больные были распределены на 3 возрастные подгруппы — до 50 лет (1-я группа), 50–70 лет (2-я группа), старше 70 лет (3-я группа).

Критерием включения в исследование явилось назначение пациенту с развившейся пневмонией при COVID-19 лекарственного препарата тоцилизумаб в дозе 400 мг однократно; критерием исключения — необходимость повторного назначения.

Пациентам с внебольничной пневмонией COVID-19, получающим неинвазивную кислородную поддержку, и лицам, у которых проводилась ИВЛ в дополнение к основной терапии, назначен лекарственный препарат тоцилизумаб (однократно в дозе 400 мг). У больных, представленных в исследовании, отмечена фармакорезистентность к терапии гидроксихлорохином, комбинациям гидроксихлорохина и азитромицина, ритонавира / лопинавира.

Эффективность ТЦЗ оценивалась до (в день введения ТЦЗ) и после (через 1–2 дня) введения препарата по следующим конечным точкам: температура, уровень сатурации кислородом, тяжесть состояния пациента по шкале раннего реагирования (*National Early Warning Score* — NEWS2) [15], тяжесть пневмонии (I–IV стадия) по данным компьютерной томографии (КТ), лабораторные показатели (уровень лимфоцитов, С-реактивного белка (СРБ), IL-6, D-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фибриногена). Источником информации служили электронные истории болезни, а также данные ежедневных осмотров.

Статистические данные отображены как медиана (*Me*) и межквартильный интервал. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS *Statistics V-22*. При сравнении количественных характеристик использовался U-тест Манна–Уитни, качественных характеристик — критерий χ^2 Фишера. При ненормальном распределении выборки использовались непараметрические методы описательной статистики — *Me*, межквартильный интервал (*interquartile*

¹ ClinicalTrials.gov. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19). 2020: NCT04317092. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>

² ClinicalTrials.gov. Sarilumab COVID-19. 2020: NCT04327388. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327388>

Таблица 1
Сравнительные характеристики пациентов исследуемых возрастных групп; n (%)
Table 1
Comparative characteristics of patients in the studied age groups; n (%)

| Характеристика | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | Достоверность различий**; p |
|--|--------------|--------------|----------------|--------------------------------------|
| | до 50 лет | 50–70 лет | старше 70 лет | |
| Число пациентов | 54 (30) | 104 (57) | 24 (23) | |
| Пол: | | | | |
| • мужской | 37 (68) | 63 (61) | 9 (46) | Нет |
| • женский | 17 (32) | 41 (39) | 15 (54) | Нет |
| Тяжесть состояния | | | | |
| Степень тяжести пневмонии по данным КТ | | | | Нет |
| I | 4 (7) | 1 (1) | 2 (8) | |
| II | 21 (39) | 55 (53) | 11 (46) | |
| III | 25 (47) | 43 (41) | 9 (37) | |
| IV | 4 (7) | 5 (5) | 2 (1) | |
| NEWS2, баллы* | 3 (2–5) | 4 (2–5) | 5 (3–6) | $p_{2-3} = 0,01$ |
| ИВЛ, n (%) | 5 (9) | 7 (7) | 5 (21) | $p_{2-3} = 0,04$ |
| День болезни (введение тоцилизумаба)* | 8 (6–10) | 9 (7–11) | 8 (7–11) | Нет |
| Сатурация кислородом, %* | 93 (92–95) | 92 (90–94) | 91 (92–95) | $p_{1-3} = 0,01$ |
| Температура тела* | 38,8 (38–39) | 38,3 (38–39) | 38 (37,5–38,7) | $p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,05$ |
| Лимфопения при поступлении < $1\ 000 \times 10^6$ ед. / л, n (%) | 26 (48) | 54 (52) | 20 (71) | $p_{1-3} = 0,07$ (тенденция) |
| СРБ при поступлении*, мг / л | 71 (42–143) | 99 (64–171) | 103 (54–174) | $p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,03$ |

Примечание: КТ – компьютерная томография; NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СРБ – С-реактивный белок; * – данные представлены как медиана и межквартильный интервал (interquartile range – IQR); ** – различия достоверны при $p < 0,05$.

range – IQR). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам мониторинга основных клинических признаков пациентов 3 возрастных групп достоверных различий по тяжести пневмонии по данным КТ не выявлено. Сравнительная характеристика больных по группам представлена в табл. 1.

Тяжесть состояния пациентов по шкале NEWS2 в группе старше 70 лет оказалась достоверно более высокой по сравнению с таковой в остальных возрастных группах (3-я группа vs 2-й группы; $p = 0,01$); сатурация кислородом оказалась ниже у больных 3-й группы по сравнению с 1-й ($p = 0,01$); уровень СРБ – выше в 3-й группе по сравнению с 1-й ($p = 0,03$). Как следствие, в возрастной группе старше 70 лет доля пациентов, у которых проводилась ИВЛ, оказалась достоверно выше по сравнению с больными 50–70 лет (2-я группа vs 3-й группы; $p = 0,04$). Можно предположить, что в группе больных старше 70 лет тяжесть состояния в первую очередь определяется наличием неблагоприятного преморбидного фона, а не по результатам КТ легких. У лиц с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 часто наблюдались сопутствующие заболевания, связанные с постоянно высоким уровнем IL-6 ($n = 51$): гипертония – у 38 (74,5 %) больных, прочие сердечно-сосудистые заболевания – у 26 (51 %), рак – у 10 (20 %), хроническая почечная недостаточность – у 10 (20 %), при этом наличие высокого исходного уровня IL-6 способствует и усугубляет развитие «цитокинового шторма».

Эффективность тоцилизумаба

На рис. 1 представлена динамика тяжести состояния пациентов до и после введения ТЦЗ в 3 возрастных группах. На рис. 1 показано, что у пациентов моложе 50 лет состояние было менее тяжелым по шкале NEWS2 по сравнению с лицами старше 70 лет (1-я группа (3 балла) до терапии vs 3-й группы (5 баллов) до терапии; $p = 0,01$; 1-я группа (2 балла) после терапии vs 3-й группы (3 балла) после терапии; $p = 0,006$). При этом после терапии ТЦЗ внутри каждой из групп тяжесть состояния по шкале NEWS2 достоверно снизилась по сравнению с исходными показателями до введения ТЦЗ.

На рис. 2 представлены колебания уровня лимфоцитов в точках контроля. У пациентов старше 70 лет достоверно как до (1-я группа ($1\ 000 \times 10^6$ ед. / л) vs 3-й группы (600×10^6 ед. / л); $p = 0,01$; 2-я группа (900×10^6 ед. / л) vs 3-й группы (600×10^6 ед. / л); $p = 0,03$), так и после (1-я группа ($1\ 200 \times 10^6$ ед. / л)

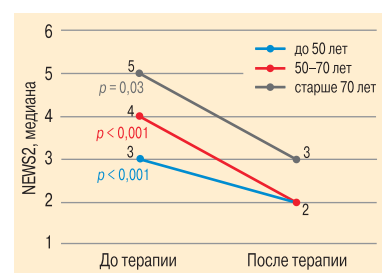


Figure 1. NEWS2 severity assessment before and after tocilizumab therapy in patients of the studied age groups

Рис. 1. Оценка тяжести состояния по NEWS2 до и после терапии тоцилизумабом у пациентов исследуемых возрастных групп
Примечание: NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования.

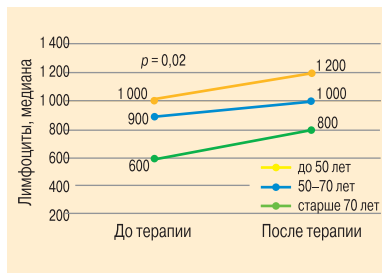


Figure 2. Evaluation of lymphocytes levels before and after tocilizumab therapy in patients of the studied age groups

Рис. 2. Оценка уровня лимфоцитов до и после терапии тоцилизумабом у пациентов исследуемых возрастных групп

vs 3-й группы (800×10^6 ед. / л); $p < 0,001$; 2-я группа (1000×10^6 ед. / л) vs 3-й группы (800×10^6 ед. / л); $p = 0,02$) терапии ТЦЗ отмечался более низкий уровень лимфоцитов по сравнению с больными остальных возрастных групп. При этом достоверного повышения лимфоцитов после терапии ТЦЗ удалось добиться только у лиц возрастной группы до 50 лет.

На рис. 3 отражены изменения неспецифического маркера воспаления — уровня СРБ в контрольных точках до и после введения ТЦЗ. У пациентов моложе 50 лет уровень СРБ был достоверно ниже как до (1-я группа (71 мг / л) vs 2-й группы (99 мг / л); $p = 0,05$; 1-я группа (71 мг / л) vs 3-й группы (103 мг / л); $p = 0,03$), так и после (1-я группа (13 мг / л) vs 2-й группы (18 мг / л); $p = 0,03$; 1-я группа (13 мг / л) vs 3-й группы (29 мг / л); $p < 0,001$) терапии ТЦЗ по сравнению с больными остальных возрастных групп. Достоверного снижения уровня СРБ после терапии ТЦЗ удалось добиться во всех возрастных группах.

По сравнению с устойчивым к введению ТЦЗ уровнем лимфопении показатель СРБ был более чувствителен к таргетной противовоспалительной терапии. Известно, что легкие пациентов с SARS-CoV-2 инфильтрованы большим количеством воспалительных клеток, чем частично объясняется стойкая

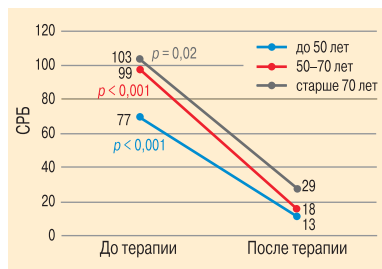


Figure 3. Evaluation of C-reactive protein levels before and after tocilizumab therapy in patients of the studied age groups

Рис. 3. Оценка уровня С-реактивного белка до и после терапии тоцилизумабом у пациентов исследуемых возрастных групп
Примечание: СРБ — С-реактивный белок; ТЦЗ — тоцилизумаб.

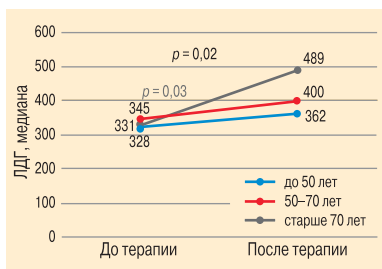


Figure 4. Evaluation of lactate dehydrogenase levels before and after tocilizumab therapy in patients of the studied age groups

Рис. 4. Оценка уровня лактатдегидрогеназы до и после терапии тоцилизумабом у пациентов исследуемых возрастных групп
Примечание: ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ТЦЗ — тоцилизумаб.

лимфопения [15]. Так, например, при COVID-19-ассоциированной пневмонии CD4 Т-лимфоциты быстро активируются и становятся патогенными. Впоследствии клетки Т-хелпера-1 посредством IL-6 запускают каскадный выброс цитокинов [16].

У пациентов моложе 50 лет отмечен достоверно более низкий уровень ЛДГ после терапии ТЦЗ по сравнению с таковым в группе старше 70 лет (1-я группа (362 ед. / л) vs 3-й группы (489 ед. / л); $p = 0,05$). У лиц 50–70 лет, а также старше 70 лет уровень ЛДГ после терапии ТЦЗ достоверно повысился. Эти данные косвенно могут свидетельствовать о более тяжелом повреждении тканей в старших возрастных группах.

На рис. 5 представлены данные по уровню острофазного показателя воспаления — фибриногена. Достоверные различия между возрастными группами по уровню фибриногена до и после терапии ТЦЗ отсутствуют, при этом в группах пациентов 50–70 лет и моложе 50 лет удалось добиться достоверного снижения уровня фибриногена после терапии ТЦЗ.

Таким образом, как и предполагалось, пациенты старше 70 лет являются наиболее отягощенными по тяжести течения и прогноза заболевания; при этом требуется дальнейший анализ характеристик пациентов в зависимости от исходов заболевания.

Влияние характеристик пациентов на исходы заболевания (выписка / смерть)

На рис. 6 представлена структура смертности в каждой из возрастных групп среди лиц с известными исходами (пациенты, находящиеся на лечении, исключены).

Исходы по группам:

- до 50 лет: умерли — 3 (из них 2 — на ИВЛ); выписаны — 45;
- 50–70 лет: умерли — 7 (из них 5 — на ИВЛ); выписаны — 92;

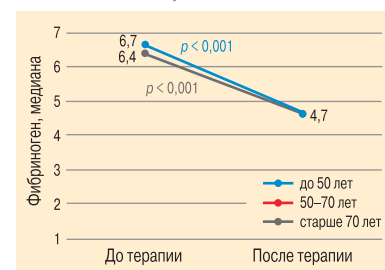


Figure 5. Evaluation of fibrinogen levels before and after tocilizumab therapy in patients of the studied age groups

Рис. 5. Оценка уровня фибриногена до и после терапии тоцилизумабом у пациентов исследуемых возрастных групп
Примечание: ТЦЗ — тоцилизумаб.

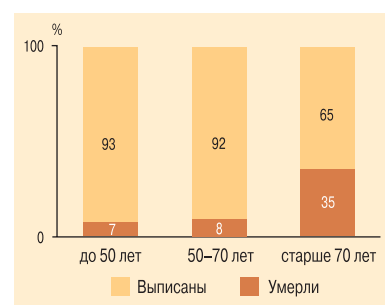


Рис. 6. Доля умерших и выписанных пациентов исследуемых возрастных групп (174 исхода из 182 пациентов); %
Figure 6. Proportion of dead and discharged patients in the studied age groups (174 out of 182 patients); %

- старше 70 лет: умерли — 7 (из них 5 — на ИВЛ); выписаны — 20.

В группе пациентов старше 70 лет отмечен достоверно более высокий уровень смертности ($p < 0,001$) по сравнению с остальными возрастными группами.

В табл. 2 приведены данные о предикторах летальных исходов в объединенной группе исследуемых случаев (в т. ч. до и после введения ТЦЗ).

Предикторами смерти среди пациентов в общей возрастной группе ($n = 174$) явились старший возраст (Me возраста при летальном исходе составила 68 лет; IQR — 52–82 года) по сравнению с выписанными пациентами (Me — 56 лет; IQR — 49–62 года; $p = 0,01$); тяжесть пневмонии по исходным данным КТ (в группе умерших Me тяжести по КТ — III стадия; IQR — II–IV стадии) по сравнению с выписанными пациентами (Me тяжести по КТ — II стадия; IQR — II–III стадии; $p = 0,01$); высокий уровень IL-6

(в группе умерших — 85 мг / мл; IQR — 50–129 мг / мл) по сравнению с выписанными пациентами (Me — 41 мг / мл; IQR — 16–59 мг / мл) балла; $p = 0,04$). У умерших больных отмечено более тяжелое состояние по шкале NEWS2 как до, так и после введения ТЦЗ ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно), при этом в группе пациентов с летальным исходом, в отличие от выписанных, после введения ТЦЗ отмечалась тенденция к повышению тяжести состояния по шкале NEWS2. Уровень ЛДГ и СРБ после введения ТЦЗ также был достоверно выше в группе с летальным исходом ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). У умерших по сравнению с выписанными отмечено достоверно более низкое абсолютное число лимфоцитов как до, так и после введения ТЦЗ ($p = 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно).

На рис. 7 отмечены кривые выживаемости на основании данных абсолютного числа лимфоцитов и уровня СРБ в зависимости от дня заболевания. Также на рис. 7 продемонстрировано, что наиболее высокая доля умерших наблюдается при комбинации лимфопении и повышенного СРБ; наилучший прогноз отмечен у больных с лимфопенией $\geq 1\,000$ ед. / л и уровнем СРБ ≥ 30 мг / л; среднее положение занимает кривая с низкими цифрами СРБ и лимфоцитов.

По опыту, при COVID-19-ассоциированной пневмонии одышка в среднем появляется на 6-й день после воздействия вируса, срок поступления в стационар — в среднем на 8-й день заболевания, инвазивные методы интубации при наличии показаний применяются в среднем на 9–10-й день после заражения. Больные с пневмонией могут быть стабильны несколько суток, но их состояние может быстро ухудшаться в связи с началом «цитокинового шторма». Исходя из данных кривых выживаемости при терапии ТЦЗ (см. рис. 7) и предикторов летальных исходов (см. табл. 2), необходимо через день отслеживать уровни показателей воспаления, особенно учитывая показатели абсолютного числа лимфоцитов и СРБ, не допуская критических цифр лимфопении ($< 1\,000$ ед. / л). При появлении первых признаков выброса цитокинов следует рассмотреть

Таблица 2

Предикторы летального исхода в общей возрастной группе (174 исхода из 182 пациентов); медиана (IQR)

Table 2

Fatal outcome predictors in the general age group (174 outcomes of 182 patients)

| Признак | Умерли | Выписаны | Достоверные различия |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Возраст, годы | $n = 17$ 68 (52–82) | $n = 157$ 56 (49–62) | 0,01 |
| Сатурация до ТЦЗ | $n = 17$ 91 (88–95) | $n = 157$ 93 (91–95) | Недостоверны |
| I–IV стадии по исходным данным КТ | $n = 17$ 3 (2–4) | $n = 157$ 2 (2–3) | 0,01 |
| IL-6 до назначения ТЦЗ, мг / мл | $n = 8$ 85 (50–129) | $n = 54$ 41 (16–59) | 0,04 |
| Оценка по шкале NEWS2, баллы: | | | |
| • до назначения ТЦЗ | $n = 17$ 5 (4–8) | $n = 157$ 4 (2–5) | 0,002 |
| • после назначения ТЦЗ | $n = 17$ 6 (4–9) | $n = 157$ 2 (1–3) | $< 0,001$ |
| Уровень лимфоцитов, 10^6 ед. / л: | | | |
| • до назначения ТЦЗ | $n = 16$ 650 (475–725) | $n = 156$ 900 (700–1 300) | 0,01 |
| • после назначения ТЦЗ | $n = 16$ 550 (300–925) | $n = 156$ 1 100 (800–1 475) | $< 0,001$ |
| Уровень СРБ, мг / л: | | | |
| • до назначения ТЦЗ | $n = 17$ 105 (54–187) | $n = 157$ 88 (36–143) | Недостоверны |
| • после назначения ТЦЗ | $n = 15$ 51 (15–96) | $n = 135$ 16 (6–30) | 0,002 |
| Уровень ЛДГ, ед. / л: | | | |
| • до назначения ТЦЗ | $n = 11$ 427 (357–471) | $n = 88$ 322 (268–387) | 0,02 |
| • после назначения ТЦЗ | $n = 11$ 553 (501–600) | $n = 88$ 370 (281–452) | $< 0,001$ |
| Уровень фибриногена, г / л: | | | |
| • до назначения ТЦЗ | $n = 10$ 6 (5–8) | $n = 57$ 7 (5–7) | Недостоверны |
| • после назначения ТЦЗ | $n = 10$ 5 (4–7) | $n = 57$ 5 (4–6) | Недостоверны |

Примечание: ТЦЗ — тоцилизумаб; NEWS2 (National Early Warning Score) — шкала раннего реагирования; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; данные представлены как медиана и межквартильный интервал (interquartile range — IQR).

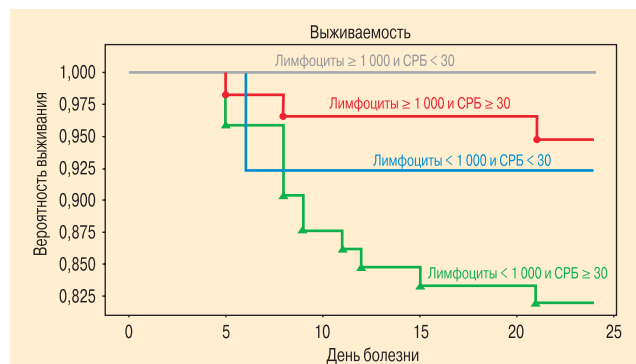


Рис. 7. Кривые выживаемости пациентов в группах с различными показателями абсолютного числа лимфоцитов и уровня С-реактивного белка в зависимости от дня заболевания

Примечание: СРБ — С-реактивный белок.

Figure 7. Survival curves of patients in groups with different rates of absolute lymphocyte count and C-reactive protein level depending on the day of the disease

назначение ТЦЗ, ориентируясь на упомянутые воспалительные маркеры. Наиболее часто «цитокиновый шторм» развивается на 7–9-й день от начала заболевания. На основании полученных результатов установлено, что применение ТЦЗ вне зарегистрированных показаний эффективно у пациентов с SARS-CoV-2-пневмониями с высоким уровнем активности воспаления и особенно — при попытке заблокировать повреждение на самом старте.

При отсутствии рекомендованной эффективной этиотропной терапии при COVID-19 у инфицированных пациентов может быть оправдано применение предупреждающих методов терапии в целях подавления активности одного или нескольких типов цитокинов или их рецепторов.

Заключение

По данным пилотного исследования дается клиническое представление об эффективности и безопасности лечения ТЦЗ у пациентов с COVID-ассоциированным повреждением легочной ткани и признаками выброса цитокинов. Можно предположить, что при раннем применении терапии ТЦЗ может блокироваться дальнейшее развитие «цитокинового шторма» или других механизмов повреждения легочной ткани. Терапия ТЦЗ оказалась эффективной у пациентов всех возрастных групп (до 50 лет, 50–70 лет, старше 70 лет), при этом в группе больных до 50 лет после терапии ТЦЗ удалось добиться большей клинической эффективности по сравнению с таковой в группах 50–70 лет и старше 70 лет. В группе больных старше 70 лет отмечена самая низкая клиническая эффективность терапии ТЦЗ как по степени тяжести состояния, так и на основании лабораторных показателей, таким образом, в указанной группе отмечен самый высокий показатель смертности. При этом у лиц с неблагоприятным исходом терапия ТЦЗ не влияла на изменение лабораторных показателей и степени тяжести заболевания в положительную сторону. В перспективе необходимо дальнейшее изучение и разработка индивидуальных подходов при применении ТЦЗ, особенно у больных старше 70 лет с учетом сопутствующей патологии и преморбидных факторов.

Настоящее исследование имеет несколько важных ограничений — во-первых, это было ретроспективное исследование, проведенное на относительно небольшой гетерогенной группе пациентов; другими возможными ограничениями явилось отсутствие контрольной группы (плацебо) во время лечения по этическим соображениям и неполная информация о расширенном лабораторном мониторинге.

Несмотря на описанные ограничения, это первое исследование, по результатам которого продемонстрирована концепция раннего назначения терапии ТЦЗ (в самом начале предполагаемой воспалительной атаки).

Также следует акцентировать внимание специалистов на том, что данное терапевтическое воздействие не обладает профилактическим потенциалом.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests. The study was not supported.

Литература

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Hu Y., Wu Z.H., Luo Y. et al. Potent anti-leukemia activities of chimeric antigen receptor-modified T-cells against CD19 in Chinese patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 (13): 3297–3306. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1799.
3. Алексеева Е.А., Денисова Р.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (3): 24–32.
4. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 49 (4): 11–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-55.
5. Чижевская И., Беляева Л. Терапия ювенильного идиопатического артрита тоцилизумабом. *Наука и инновации.* 2019; 2 (92): 76–81.
6. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8 (8): 959–970. DOI: 10.2217/imt-2016-0020.
7. Murthy H.S., Iqbal M., Chavez J.C., Kharfan-Dabaja M.A. Cytokine release syndrome: Current perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019; 8: 43–52. DOI: 10.2147/ITT.S202015.
8. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
9. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383 (9927): 1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
10. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: A distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
11. Seguin A., Galicier L., Boutboul D. et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016; 149 (5): 1294–1301. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
12. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
13. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 2020: 1–5. DOI: 10.1002/jmv.25801.
14. Michot J.M., Albiges L., Chaput N. et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann. Oncol.* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
15. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395

(10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

16. Yoshikawa T., Hill T., Li K. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J. Virol.* 2009; 83 (7): 3039–3048. DOI: 10.1128/JVI.01792-08.

Поступила 15.05.20

References

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Hu Y., Wu Z.H., Luo Y. et al. Potent anti-leukemia activities of chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19 in Chinese patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 (13): 3297–3306. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1799.
3. Alekseeva E.A., Denisova R.V., Valieva S.I. et al. [Tocilizumab efficacy and safety in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2011; 10 (3): 24–32 (in Russian).
4. Panasyuk E.Yu., Amirdzhanova V.N., Aleksandrova E.N. et al. [Rapid effect of tocilizumab in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011; 49 (4): 11–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-55 (in Russian).
5. Chizhevskaya I., Belyaeva L. [Treatment of juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab]. *Nauka i innovatsii.* 2019; 2 (92): 76–81 (in Russian).
6. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8 (8): 959–970. DOI: 10.2217/imt-2016-0020.
7. Murthy H.S., Iqbal M., Chavez J.C., Kharfan-Dabaja M.A. Cytokine release syndrome: Current perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019; 8: 43–52. DOI: 10.2147/ITT.S202015.
8. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
9. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383 (9927): 1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
10. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: A distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
11. Seguin A., Galicier L., Boutboul D. et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016; 149 (5): 1294–1301. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
12. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
13. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 2020: 1–5. DOI: 10.1002/jmv.25801.
14. Michot J.M., Albiges L., Chaput N. et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann. Oncol.* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
15. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
16. Yoshikawa T., Hill T., Li K. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J. Virol.* 2009; 83 (7): 3039–3048. DOI: 10.1128/JVI.01792-08.

Received: May 15, 2020