

Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения

С.С.Бобкова¹ ✉, И.Н.Тюрин^{1,2}, Д.В.Трошанский¹, С.Н.Авдейкин¹, Д.Н.Проценко^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»: 108814, Россия, Москва, поселение Сосенское, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Применение препаратов моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-6 (IL-6) рассматривается как потенциальный метод лечения и предупреждения осложнений новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 для уменьшения «цитокинового шторма». **Целью** исследования явилась оценка связи между применением блокаторов интерлейкина (IL)-6 и риском интубации трахеи у пациентов тяжелого течения COVID-19. **Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включены пациенты старше 18 лет, в период 04.11–25.12.20 госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии с подтвержденной НКИ COVID-19, повреждением легочной ткани > 25 %. У всех пациентов проводилась стандартная терапия в соответствии с текущими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, у части пациентов включающая блокаторы IL-6. Первичной конечной точкой являлась необходимость интубации трахеи для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Данные о применении ингибиторов IL-6, исходные демографические, клинические и лабораторные характеристики, а также информация об интубации трахеи, летальных исходах и продолжительности госпитализации получены из Единой медицинской информационно-аналитической системы Москвы (КИС ЕМИАС). Для анализа связи между применением блокаторов IL-6 и конечных точек с поправкой на исходные характеристики применялась многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** В исследование включены пациенты ($n = 242$), у 120 (49,5 %) из них применялись блокаторы IL-6. Независимыми предикторами интубации трахеи являлись степень поражения легочной ткани, ферритин и гипергликемия, в то время как применение блокаторов IL-6 не было связано со снижением риска интубации (отношение рисков (ОР) – 0,96; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,63–1,48) и летального исхода (ОР – 1,05; 95%-ный ДИ – 0,69–1,62). По результатам анализа, проведенного в подгруппах, показано, что среди выживших пациентов применение блокаторов IL-6 связано со снижением продолжительности госпитализации в среднем на 3 дня (95%-ный ДИ – 1–6 дней). **Заключение.** Продemonстрировано, что применение блокаторов IL-6 не связано со снижением риска необходимости интубации и ИВЛ и летального исхода. Среди выживших пациентов применение блокаторов IL-6 связано со снижением продолжительности госпитализации. Данные результаты могут иметь значение в условиях высокой загруженности стационаров в период пандемии.

Ключевые слова: моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6, новая коронавирусная инфекция COVID-19, пневмония, отделение реанимации и интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование работы отсутствовало.

Для цитирования: С.С.Бобкова, И.Н.Тюрин, Д.В.Трошанский, Авдейкин С.Н., Проценко Д.Н. Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271

Use of monoclonal antibodies to IL-6 in patients with severe COVID-19

Svetlana S. Bobkova¹ ✉, Igor N. Tyurin^{1,2}, Dmitry V. Troshchansky¹, Sergey N. Avdeikin¹, Denis N. Protsenko^{1,2}

¹ City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department: ul. Sosensky Stan 8, poselenie Sosenskoe, pos. Kommunarka, Moscow, 108814, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University): ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The use of monoclonal antibodies against interleukin-6 (IL-6) receptors is considered as a potential method of treatment and prevention of complications of the new coronavirus infection 2019 (COVID-19), based on reducing the intensity of the cytokine storm. **The aim.** To assess the relationship between the use of IL-6 blockers and the risk of tracheal intubation in patients with severe pneumonia associated with COVID-19. **Methods.** The retrospective cohort study included patients over 18 years of age admitted to the intensive care unit (ICU) with confirmed COVID-19 infection, lung tissue damage of at least 25% between November 4, 2020 and December 25, 2020. All patients underwent standard therapy in accordance with the current recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, including IL-6 blockers in some patients. The primary endpoint was tracheal intubation and initiation of mechanical ventilation (MV). Data on the use of IL-6 inhibitors, baseline demographic, clinical and laboratory characteristics, as well as information on tracheal intubation, fatal outcomes and length of hospitalization were obtained from the unified medical information and analytical system of the city of Moscow. To analyze the relationship between the use of IL-6 blockers and endpoints adjusted for baseline characteristics, a multivariate Cox proportional hazards model was used. **Results.** The study included 242 patients, in 120 (49.5%) of them IL-6 blockers were used. The independent predictors of tracheal intubation were the degree of lung tissue damage, ferritin and diabetes, while the use of IL-6 blockers was not associated with a decrease in the risk of intubation: hazard ratio (HR) 0.96 (95% confidence interval [CI] 0.63 – 1.48) and death: HR 1.05 (95% CI 0.69 – 1.62). Subgroup analysis showed that, among surviving patients, the use of IL-6 blockers was associated with an average decrease in hospital stay by 3 days (95% CI 1 – 6 days). **Conclusion.** The use of IL-6 blockers was not associated with a decrease in the risk of tracheal intubation or death. Among surviving

patients, the use of IL-6 blockers was associated with a decrease in the length of hospital stay. These findings may contribute to medical decision making during COVID-19 pandemic associated high hospital workload.

Key words: monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors, novel coronavirus infection COVID-19, pneumonia, intensive care unit, artificial lung ventilation.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. There was no funding for the work.

For citation: Bobkova S.S., Tyurin I.N., Troshchansky D.V., Avdeikin S.N., Protsenko D.N. Use of monoclonal antibodies to IL-6 in patients with severe COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 263–271 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271

В настоящее время продолжается поиск эффективных методов лечения новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 и предотвращения ее осложнений [1].

По многочисленным данным показана мультиорганный природа поражения при COVID-19, однако патофизиология данного состояния изучена недостаточно [2]. Известно, что COVID-19 характеризуется гипервоспалительным ответом, ассоциированным преимущественно с поражением респираторной системы. Заболевание вызывает разрушение альвеолярных эпителиальных клеток, активацию иммунной системы и нарушение регуляции адаптивных иммунных ответов, включая высвобождение провоспалительных цитокинов [3]. В частности, интерлейкин (IL)-6 высвобождается в ответ на инфекцию и приобретает значение важнейшего провоспалительного цитокина [4]. Таким образом, возможно, IL-6 является ключевым компонентом т. н. «цитокинового шторма», который играет важную роль в прогрессировании респираторной и полиорганной недостаточности. Блокирование воспалительного ответа как возможность для снижения органного повреждения и улучшения клинического исхода представляется обоснованной [5].

Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина класса G1, направленное как против растворимых, так и мембраносвязанных форм рецептора IL-6 [4]. Олокизумаб селективно связывается с человеческим IL-6 и эффективно нейтрализует эффекты IL-6 *in vivo* и *in vitro*. Левилимаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецептору IL-6, связывается и блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6.

Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить или уменьшить развитие IL-6-ассоциированного провоспалительного каскада, в т. ч. препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов и избыточной продукции других провоспалительных цитокинов.

Прогрессирование воспалительного процесса у пациентов с COVID-19 связано с нарушением респираторной функции, что зачастую требует эскалации респираторной поддержки, интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В настоящее время процент отлучения от инвазивной механической вентиляции по-прежнему остается ничтожно низким [6]. В то же время перевод на ИВЛ является предиктором неблагоприятного исхода, особенно у пациентов старше 65 лет [7, 8].

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка связи между применением ингибиторов IL-6 и риском интубации трахеи и летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжелого течения.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включены пациенты ($n = 242$) с тяжелым течением COVID-19, получавшие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии временного госпиталя Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы» в период 04.11–25.12.20. Средний возраст составил 65 лет, мужчины были моложе женщин в среднем на 5 лет (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2–8 лет; $p < 0,001$). Стандартную терапию ингибиторами рецепторов к IL-6 получали 120 (49,5 %) больных.

С учетом ретроспективного характера исследования одобрение локального этического комитета не потребовалось, получено добровольное информированное согласие пациентов на использование обезличенных данных в научных целях.

Когорта пациентов, получавших блокаторы IL-6, сформирована на основании больничной электронной системы, содержащей обоснование и назначение лечащего врача. Сформирована также контрольная когорта пациентов, не получавших блокаторы IL-6. Все пациенты, получавшие лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии в указанные даты, но не фигурировавшие в списке получавших блокаторы IL-6, были последовательно пронумерованы от 1 до 1 026. Из данной совокупности случайным образом отобраны пациенты ($n = 122$) путем применения последовательности случайных чисел, сформированной без замещения командой «sample» языка программирования R. Дополнительно в историях болезни всех пациентов верифицировано наличие протокола врачебной комиссии по назначению блокаторов IL-6, что послужило дополнительной проверкой факта применения препаратов. После формирования обеих когорт из Единой медицинской информационно-аналитической системы Москвы (КИС ЕМИАС) извлекались демографические, исходные клинические характеристики, лабораторные данные, а также информация об интубации трахеи, летальном исходе или выписки из стационара. Пациенты, включенные в исследование, получали тоцилизумаб ($n = 58$) (торговое наименование – Актемра), левилимаб (Илсира) ($n = 57$), олокизумаб (Артлегия) ($n = 5$).

Критерии включения:

- НКИ, подтвержденная путем качественного определения РНК β -коронавируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции;
- двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии с поражением $> 25\%$ ткани легкого, подтвержденным методом компьютерной томографии (КТ);
- самостоятельное дыхание с потребностью в неинвазивной респираторной поддержке в течение ≥ 24 ч с момента поступления.

Критерии исключения:

- бактериальная или грибковая инфекция с подтвержденным источником инфекции.

Все пациенты, получавшие стационарное лечение в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Москвы, получали стандартную терапию в соответствии с клиническим протоколом лечения COVID-19 [9].

Показаниями для назначения блокаторов IL-6 служили ≥ 2 признаков:

- снижение показателя пульсоксиметрии (SpO_2) $\leq 93\%$;
- превышение нормальных значений С-реактивного белка (СРБ) в 10 раз или рост уровня СРБ в 3 раза на 7–12-й день заболевания;
- лихорадка $> 38^\circ C$ в течение 3–5 дней;
- абсолютное число лимфоцитов $< 1,0 \times 10^9 / л$.

Респираторная поддержка проводилась согласно текущим клиническим рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов России [10]. В частности, использовался следующий пошаговый подход к эскалации респираторной терапии:

1. Стандартная оксигенотерапия с потоком кислорода до 10–12 л / мин.
2. Высокопоточная назальная инсуффляция согретым потоком воздушно-кислородной смеси до 60 л / мин.
3. Неинвазивная ИВЛ с поддержкой давлением на вдохе 8–10 см вод. ст. и концентрацией кислорода на вдохе 60–100 %.
4. ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха 10–12 см вод. ст. при малорекрутабельных легких, выше – при высокой рекрутабельности и ожирении.

Абсолютными показаниями для интубации трахеи и перевода на ИВЛ являлись апноэ, остановка кровообращения, нарушения сознания (возбуждение, делирий, оглушение, сопор, кома), нарушения глотания, кашлевого толчка, парез голосовых складок. После интубации у всех пациентов использовался дыхательный объем ≤ 8 мл / кг идеальной массы тела.

Статистический анализ. Количественные признаки представлены как среднее \pm стандартное отклонение, если не указано иное, и сравнивались с применением теста Стьюдента для несвязанных выборок и / или расчета межгрупповой разницы и соответствующего 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Качественные признаки представлены как абсолютные и относительные величины, их сравнение выполня-

лось с применением точного теста Фишера и / или расчета разницы абсолютных рисков и соответствующего 95%-ного ДИ при величине математического ожидания ≤ 10 . Для оценки связи между переменными применялся линейный либо логистический регрессионный анализ, что определялось типом зависимой переменной.

Для анализа необходимости интубации и летального исхода использовался анализ выживаемости с построением кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. С этой целью для каждого пациента определен период нахождения в зоне риска наступления события (дни) с момента госпитализации до окончания периода наблюдения (наступления события либо выписки из стационара). Время до события представлено как медиана (25-й, 75-й процентиля). Для оценки достоверности различий функций выживаемости использовался лог-ранк-тест. Кроме того, для интубации трахеи, летального исхода и выписки из стационара выполнен анализ конкурирующих рисков с применением теста Грея.

Для выявления факторов риска (предикторов) интубации трахеи и летального исхода использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Выявленные в ходе однофакторного анализа потенциальные предикторы использовались для формулирования итоговой многофакторной модели путем ручного пошагового включения переменных (с точкой отсечки $p = 0,1$). Результаты регрессионного анализа представлены как отношение рисков (ОР) и соответствующий 95%-ный ДИ.

Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки I типа $< 5\%$. Все анализы выполнены с применением языка R (R Core Team, 2020). R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<https://www.R-project.org/>).

Результаты

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1. В большинстве случаев отмечено тяжелое течение пневмонии. Наиболее частой сопутствующей патологией являлись сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Больные контрольной и экспериментальной групп были сопоставимы по возрасту, полу и коморбидной патологии.

Интубация трахеи не потребовалась в 40,9 % (95%-ный ДИ – 28,2–59,5 %) случаев у лиц группы, в которой применялись ингибиторы IL-6 и в 36,6 % (95%-ный ДИ – 22,8–58,6 %) случаев – у пациентов контрольной группы (разница абсолютных рисков – 3,5 %; 95%-ный ДИ – 8,6–15,4 %). Статистически достоверных различий не выявлено (рис. 1). Медиана времени до интубации трахеи составила 9 (7; 15) дней среди пациентов, получавших блокаторы рецепторов IL-6, и 11 (6; 17) дней – у лиц контрольной группы (см. рис. 1).

С учетом относительно большего числа цензурированных наблюдений, отражающих выписку пациентов из стационара, в группе лиц, у которых

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов; n (%)
Table 1
Patient baseline characteristics; n (%)

Характеристика	Ингибиторы IL-6	Контроль	p
	n = 120	n = 122	
Пол:			
• женский	62 (51,6)	64 (52,8)	0,79
• мужской	58 (48,3)	58 (47,1 %)	
Возраст, годы:			
• 18–44	65,3 ± 11,9	66,2 ± 11,7	0,56
• 45–59	8 (6,6)	7 (5,7)	0,79
• 60–74	19 (15,8)	26 (21,3)	0,32
• 75–90	67 (55,8)	63 (51,6)	0,52
• 75–90	26 (21,6)	27 (22,1)	0,99
Степень поражения ткани легких по КТ:			
• II (25–50 %)	37 (30,8)	47 (38,2)	0,22
• III (50–75 %)	52 (43,3)	41 (33,3)	0,14
• IV (> 75 %)	31 (25,8)	35 (28,4)	0,66
Сопутствующая патология:			
• сахарный диабет	50 (41,6)	46 (37,3)	0,81
• гипертоническая болезнь	97 (80,8)	83 (67,4)	0,02
• онкологическое заболевание	11 (9,1)	13 (10,5)	0,67
Лабораторные показатели:			
• С-реактивный белок, мг / л	167 ± 81	153 ± 76	0,17
• D-димер, нг / л	4 771 ± 15 599	3 461 ± 6 065	0,41
• ферритин, мкг / л	896 ± 913	936 ± 962	0,75

Примечание: КТ – компьютерная томография; качественные переменные представлены как относительные значения, n (%); количественные переменные представлены как среднее ± стандартное отклонение; данные отсутствуют: * – у 16; ** – у 12 пациентов.

Note: qualitative variables as absolute and (in parentheses) relative, abs. (%); quantitative variables as mean ± standard deviation; no data: *, – in 16; **, – in 12 patients.

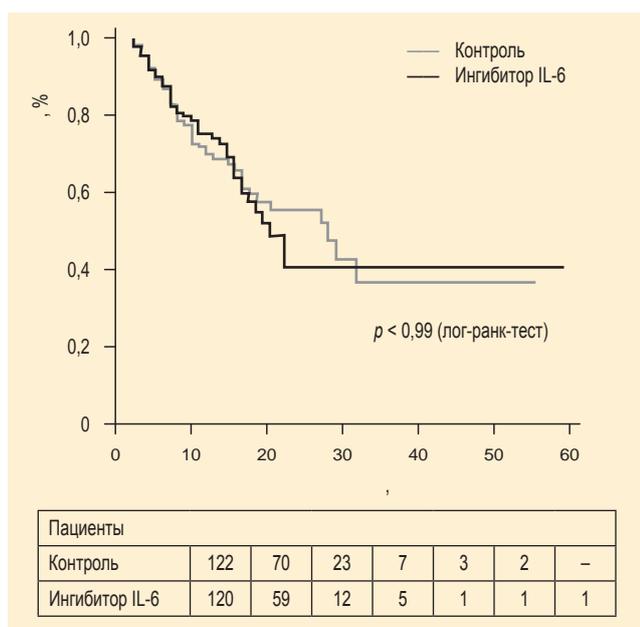


Рис. 1. Отсутствие необходимости интубации у пациентов, получавших ингибитор IL-6, и лиц контрольной группы

Figure 1. No need for intubation in patients treated with an IL-6 inhibitor and patients in the control group

применялись ингибиторы IL-6 (см. рис. 1), сделано предположение, что вмешательство может быть связано с сокращением продолжительности госпитализации. Для проверки этой гипотезы выполнен анализ конкурирующих рисков, по данным которого интубация трахеи и выписка из стационара рассматривались как конкурирующие события (рис. 2). Несмотря на тенденцию к более ранней выписке у пациентов, получавших блокаторы IL-6, по данным анализа статистическая достоверность данной связи не подтверждена ($p = 0,37$).

Независимыми факторами риска интубации трахеи явились степень поражения легких по данным КТ, уровень ферритина и сахарный диабет (табл. 2). Применение ингибиторов IL-6 не было статистически достоверно связано с риском интубации трахеи.

В группе больных, у которых применялись ингибиторы IL-6, выживаемость составила 32,2 % (95%-ный ДИ – 19,5–53,4 %), у лиц контрольной группы – 27,6 % (95%-ный ДИ – 14,7–52,0 %) ($p = 0,72$) (рис. 3). Медиана времени наблюдения составила 11 (7, 15) и 12 (8, 18) дней соответственно. По данным анализа конкурирующих рисков показано отсутствие достоверной связи между применением ингибиторов IL-6

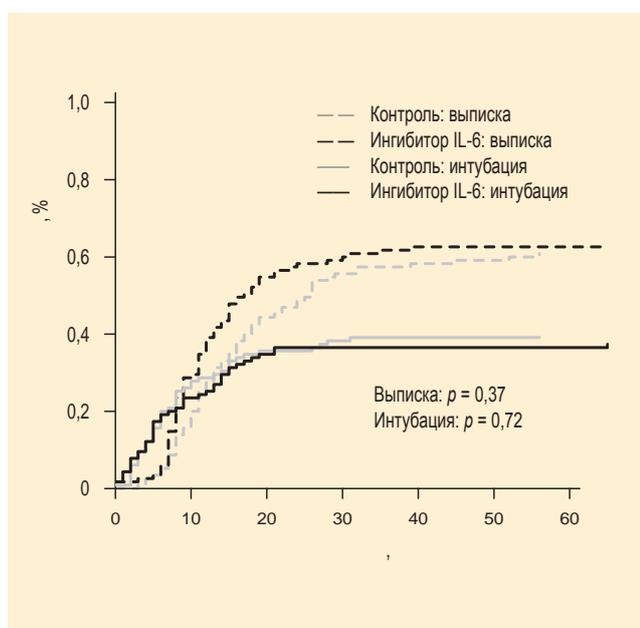


Рис. 2. Анализ конкурирующих рисков – интубация трахеи и выписка из стационара

Figure 2. Competing risk analysis: tracheal intubation and hospital discharge

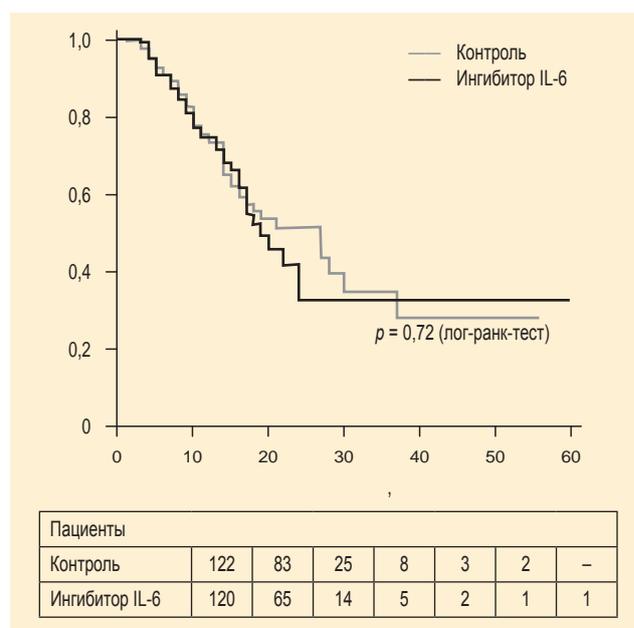


Рис. 3. Выживаемость пациентов, получавших ингибитор IL-6, и лиц контрольной группы

Figure 3. Survival among patients treated with an IL-6 inhibitor and patients in the control group

Таблица 2
Факторы риска интубации трахеи
Table 2
Risk factors for tracheal intubation

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-ный ДИ)	p	ОР (95%-ный ДИ)	p
Возраст (+1 год)	1,01 (0,99–1,03)	0,25		
Мужской пол по сравнению с женским	1,32 (0,87–2,00)	0,18		
Продолжительность симптомов перед госпитализацией (+1 день)	1,01 (0,95–1,08)	0,72		
Степень поражения ткани легких по КТ:				
• III vs II	1,12 (0,63–1,99)	0,68	0,85 (0,47–1,55)	0,60
• IV vs II	2,41 (1,42–4,10)	0,001	2,20 (1,30–3,75)	0,003
• IV vs III	2,15 (1,32–3,51)	0,002	2,58 (1,55–4,30)	< 0,001
Ферритин (+100 мкг / л)	1,02 (1,01–1,04)	0,006	1,02 (1,01–1,04)	0,01
C-реактивный белок (+10 мг / л)	1,02 (1,01–1,05)	0,07		
D-димер (+100 нг / мл)	1,00 (0,99–1,01)	0,79		
Сахарный диабет	1,52 (1,01–2,31)	0,046	1,59 (1,02–2,45)	0,048
Артериальная гипертензия	1,71 (0,98–2,99)	0,057	1,27 (0,69–2,35)	0,43
Онкологическое заболевание	1,15 (0,60–2,23)	0,66		
Применение ингибитора IL-6:	0,99 (0,66–1,51)	0,98	0,96 (0,63–1,48)	0,87
• тоцилизумаб	0,77 (0,45–1,35)	0,37		
• левелимаб	1,19 (0,73–1,97)	0,47		
• олокизумаб	1,95 (0,47–8,11)	0,35		

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

и длительностью госпитализации (рис. 4). Предикторы летального исхода совпали с факторами риска интубации трахеи, достоверной связи между применением ингибиторов IL-6 и риском летального исхода не выявлено (табл. 3).

По результатам субгруппового анализа, включавшего только выживших пациентов, показано, что использование блокаторов рецепторов IL-6 связано со снижением продолжительности госпитализации в среднем на 3 дня (95%-ный ДИ – 1–6 дней; $p = 0,02$).

Таблица 3
Факторы риска летального исхода
Table 3
Risk factors of death

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-ный ДИ)	<i>p</i>	ОР (95%-ный ДИ)	<i>p</i>
Возраст (+1 год)	1,01 (0,99–1,03)	0,32		
Мужской пол по сравнению с женским	1,29 (0,86–1,96)	0,21		
Продолжительность симптомов перед госпитализацией (+1 день)	1,01 (0,95–1,08)	0,64		
Степень поражения ткани легких по КТ:				
III vs II	1,08 (0,61–1,92)	0,77	0,86 (0,48–1,57)	0,63
IV vs II	2,13 (1,25–3,62)	0,005	1,98 (1,17–3,39)	0,01
IV vs III	1,96 (1,21–3,20)	0,006	2,29 (1,38–3,82)	0,001
Ферритин (+100 мкг / л)	1,02 (1,01–1,04)	0,01	1,02 (1,01–1,04)	0,03
С-реактивный белок (+10 мг / л)	1,02 (1,00–1,05)	0,10		
D-димер (+100 нг / мл)	1,00 (0,99–1,00)	0,78		
Сахарный диабет	1,46 (0,97–2,21)	0,07	1,44 (0,92–2,27)	0,11
Артериальная гипертензия	1,55 (0,89–2,72)	0,11	1,17 (0,64–2,18)	0,59
Онкологическое заболевание	1,36 (0,70–2,64)	0,36		
Применение ингибитора IL-6:	1,07 (0,71–1,64)	0,72	1,05 (0,69–1,62)	0,80
• тоцилизумаб	0,84 (0,48–1,46)	0,53		
• левелимаб	1,29 (0,78–2,13)	0,31		
• олокизумаб	2,50 (0,60–0,48)	0,21		

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

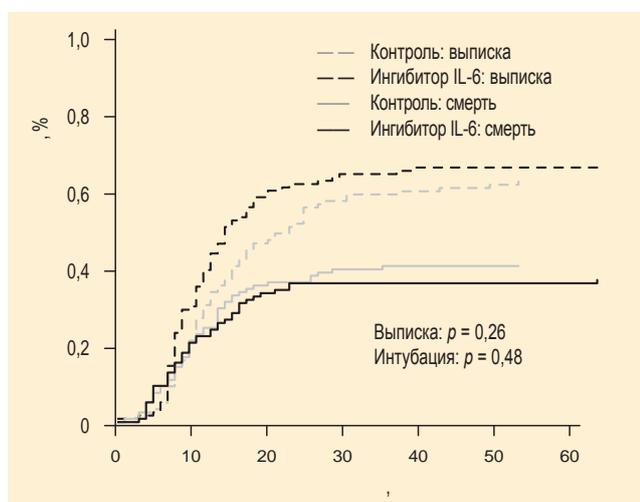


Рис. 4. Анализ конкурирующих рисков: летальный исход и выписка из стационара

Figure 4. Competing risk analysis: death and hospital discharge

Обсуждение

По результатам ретроспективного когортного исследования у пациентов ($n = 242$) с COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии временного госпиталя Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»,

статистически достоверной связи между применением ингибиторов IL-6 и риском интубации трахеи и летального исхода не обнаружено. Предикторами неблагоприятного исхода явились степень тяжести поражения легочной ткани, исходный уровень ферритина и сахарный диабет. Тенденция к более ранней выписке, связанная с применением блокаторов IL-6, приобрела статистическую достоверность только у выживших пациентов.

Теоретическое обоснование применения ингибиторов IL-6 для лечения пациентов с COVID-19 заключается в снижении выраженности «цитокинового шторма» [11, 12], что может предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности и перевод на ИВЛ.

По данным исследования COVASTA, у пациентов с COVID-19 тяжелого течения ($n = 452$), 38 % из которых были интубированы на момент включения в исследование, продемонстрированы отсутствие эффекта препарата тоцилизумаб на клинический статус и 28-дневная выживаемость. Однако по результатам subgroup-анализа показано, что у лиц на спонтанном дыхании применение препарата тоцилизумаб связано с достоверным снижением риска неблагоприятного исхода (комбинированная точка, включавшая смерть, интубацию трахеи, ухудшение клинического статуса и т. п.). Как и в данном исследовании, применение препарата тоцилизумаб связано с тенденцией к снижению продолжительности госпитализации [13]. Стоит отметить, что в исследовании COVASTA только 34 % пациентов, получавших тоцилизумаб, и 52 % лиц

контрольной группы получали глюкокортикостероиды (ГКС), при этом отмечены затруднения как при экстраполяции результатов на широкую популяцию пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, так и при сравнении с результатами других исследований.

По результатам недавнего двойного слепого рандомизированного исследования *J.H.Stone et al.*, у 243 пациентов, 20 % из которых были госпитализированы в отделение реанимации, при применении препарата тоцилизумаб не отмечено снижения риска интубации трахеи и летального исхода по сравнению с лицами контрольной группы [14].

Похожие результаты получены по данным открытого рандомизированного исследования с участием больных ($n = 129$) COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. При применении препарата тоцилизумаб не установлено улучшения клинического исхода (ИВЛ или смерть) по сравнению со стандартной терапией. Исследование прекращено досрочно в связи с повышенным риском летального исхода в группе пациентов, получавших тоцилизумаб (17 %), по сравнению с лицами контрольной группы (3 %) [15].

Результаты данной работы согласуются с таковыми рандомизированных исследований, по итогам которых установлено отсутствие эффекта ингибиторов IL-6 на необходимость интубации трахеи и летального исхода у больных COVID-19. В совокупности имеющиеся данные ставят под сомнение гипотезу о возможности улучшения клинического исхода у пациентов данной категории путем воздействия на развитие «цитокинового шторма» [16, 17].

По данным недавнего систематического обзора и метаанализа проанализирован профиль маркеров воспаления при различных критических состояниях, таких как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), не связанный с COVID-19, сепсис и синдром «цитокинового шторма». Показано, что повышение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 тяжелого течения значительно менее выражено по сравнению с таковым у лиц с ОРДС, сепсисом и синдромом «цитокинового шторма». Напротив, нецитокиновые биомаркеры, включая D-димер, СРБ и ферритин, повышены в сопоставимой или большей степени у больных COVID-19 [2].

Таким образом, ожидаемая эффективность блокаторов IL-6 при улучшении клинических исходов не продемонстрирована, что может быть связано с изначально переоцененной ролью «цитокинового шторма» в органном повреждении при COVID-19.

Таким образом, вновь указывается на недостаточную изученность патофизиологии COVID-19. При этом подчеркивается, что таргетные препараты, эффективность которых не доказана, не должны использоваться в рутинной клинической практике [2].

Ограничения существующих исследований не позволяют с уверенностью отвергнуть эффективность ингибиторов IL-6 в лечении COVID-19-связанной пневмонии, а также опровергнуть роль «цитокинового шторма» в патофизиологии органных повреждений у пациентов этой категории [3, 12]. В настоящий момент этот факт подчеркивается специалистами

Американского общества инфекционных болезней, которые не рекомендуют использовать тоцилизумаб у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС вне клинических исследований [2].

В то же время доказанная эффективность ГКС у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке [18], подтверждает роль чрезмерной воспалительной реакции в развитии осложнений и смертности от COVID-19 [4, 8, 15]. Согласно полученным данным, введение блокаторов IL-6 может рассматриваться в качестве «метода отчаяния» при неэффективности ГКС [2, 19].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования следует интерпретировать в свете ограничений, связанных с его ретроспективным дизайном. В частности, в отсутствие рандомизации осталась неизученной причинно-следственная связь между применением блокаторов IL-6 и клиническим исходом. Таким образом, выводы, полученные по результатам работы, ограничиваются связью между применением блокаторов IL-6 и клиническими событиями и исключают спекуляции об эффективности и безопасности препаратов указанного класса. Кроме того, несмотря на выполненную коррекцию анализа с учетом исходных характеристик пациентов, остается вероятность неучтенного эффекта факторов риска, не включенных в анализ в связи с недоступностью данных. Наконец, по результатам исследования осталась неизученной связь между применением блокаторов IL-6 и динамикой маркеров воспаления, что могло бы помочь при интерпретации результатов.

Несмотря на ограничения, по данным исследования выявлено отсутствие связи между применением блокаторов IL-6 и риском интубации трахеи и летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, что в совокупности с данными других работ может быть использовано для принятия решений в клинической практике и формулирования гипотез и планирования будущих исследований.

Литература

1. Salama C., Han J., Yau L. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (1): 20–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340.
2. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (12): 1233–1244. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
3. Biran N., Ip A., Ahn J. et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e603–612. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0.
4. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 – Preliminary report. *medRxiv.* [Posted: January 09, 2021]. DOI: 10.1101/2021.01.07.21249390.
5. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.

6. 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 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
7. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
9. Анциферов М.Б., Белевский А.С., Буланов А.Ю. и др. (ред.) Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. Доступно на: <https://mosgorzdrav.ru>
10. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215.
11. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П. и др. 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.
12. Fomina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P. et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog. Immun.* 2020; 5 (1): 327–341. DOI: 10.20411/pai.v5i1.392.
13. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e592. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
14. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
15. Veiga V.C., Prats J.A.G.G., Farias D.L.C. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021; 372: n84. DOI: 10.1136/bmj.n84.
16. Campochiaro C., Della-Torre E., Cavalli G. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur. J. Internal Med.* 2020; 76: 43–49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
17. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао М.Ю. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; (4): 17–25. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25.
18. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
19. Toniati P., Piva S., Cattalini M. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
3. Biran N., Ip A., Ahn J. et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e603–612. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0.
4. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 – Preliminary report. *medRxiv.* [Posted: January 09, 2021]. DOI: 10.1101/2021.01.07.21249390.
5. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
6. 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 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
7. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
9. Antsiferov M.B., Belevskiy A.S., Bulanov A.Yu. et al. (eds.) [Clinical protocol for the treatment of patients with the new coronavirus infection COVID-19 who are inpatient treatment in medical organizations of the state health care system of the city of Moscow]. Moscow: GBU “NIIOZMM DZM”; 2020. Available at: <https://mosgorzdrav.ru> (in Russian).
10. Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. [Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (Clinical guidelines of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Resuscitators”)]. *Anesteziologya i reanimatologiya.* 2020; (2): 5–39. 2020; (2): 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 (in Russian).
11. Fomina D.S., Poteshkina N.G., Beloglazova I.P. et al. [Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172 (in Russian).
12. Fomina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P. et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog. Immun.* 2020; 5 (1): 327–341. DOI: 10.20411/pai.v5i1.392.
13. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (10): e592. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
14. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
15. Veiga V.C., Prats J.A.G.G., Farias D.L.C. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021; 372: n84. DOI: 10.1136/bmj.n84.
16. Campochiaro C., Della-Torre E., Cavalli G. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur. J. Internal Med.* 2020; 76: 43–49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
17. Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao M.Yu. et al. [Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 admitted to ICU: a retrospective cohort study]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2020; (4): 17–25. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25 (in Russian).
18. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
19. Toniati P., Piva S., Cattalini M. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.

Поступила: 16.03.21
Принята к печати: 15.04.21

References

1. Salama C., Han J., Yau L. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (1): 20–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340.
2. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (12): 1233–1244. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5.

Received: March 16, 2021
Accepted for publication: April 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Бобкова Светлана Сергеевна — заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (977) 407-38-07; e-mail: dr.icu713@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-4305>)

Svetlana S. Bobkova, Head of Reanimation and Intensive Care Department, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department; tel.: (977) 407-38-07; e-mail: dr.icu713@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-4305>)

Тюрин Игорь Николаевич — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части на территории Коммунарка Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 102-95-74; e-mail: Tyurin.dti@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Igor N. Tyurin, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for the medical part on the territory of Kommunarka, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department, Associate Professor of Anesthesiology and Reanimatology Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); tel.: (903) 102-95-74; e-mail: Tyurin.dti@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

Трошчанский Дмитрий Витальевич — д. м. н., руководитель информационно-аналитического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая боль-

ница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (915) 089-94-41; e-mail: dr.icu713@gmail.com

Dmitry V. Troshchansky, Doctor of Medicine, Head of Information and Analytical Center, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department; tel.: (915) 089-94-41; e-mail: dr.icu713@gmail.com

Авдейкин Сергей Николаевич — к. м. н., заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (929) 676-94-29; e-mail: dr.icu713@gmail.com

Sergey N. Avdeikin, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department; tel.: (929) 676-94-29; e-mail: dr.icu713@gmail.com

Проценко Денис Николаевич — к. м. н., главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 901-30-30; e-mail: drprotsenko@me.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>)

Denis N. Protsenko, Candidate of Medicine, Chief freelance specialist in anesthesiology resuscitation, Chief Physician, City Clinical Hospital No.40, Moscow Healthcare Department, Head of Anesthesiology and Reanimatology Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); tel.: (909) 901-30-30; e-mail: drprotsenko@me.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>)

Участие авторов

Бобкова С.С. — сбор и обработка материала, написание текста
Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., Трошчанский Д.В. — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи, прочитали и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Bobkova S.S. — collection and processing of material, text writing
Protsenko D.N., Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Troshchansky D.V. — editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.