https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-477-487

BY 4.0

Влияние тоцилизумаба на газообменную функцию легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19

Д.А. Лебедев[✉1], Ю.Х. Доля[1], Г.Е. Савков[1], М.А. Годков[1], Е.В. Клычникова[1], А.П. Шакотько[1], Д.А. Косолапов[1], С.Н. Кузнецов[1], А.М. Квасников[1], Ю.Н. Врабий[1], К.В. Киселев[2], В.Б. Полуэктова[1], С.С. Петриков[1], К.А. Попугаев[1]

[1] ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

[2] ГКУМ «Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения», 123112, Россия, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1

✉Автор, ответственный за переписку: Дмитрий Александрович Лебедев, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, LebedevDA@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. *COVID-19 вызывает цитокиновый шторм и острый респираторный дистресс-синдром, что может привести к тяжелым повреждениям легких и полиорганной дисфункции. Раннее использование моноклональных антител показало многообещающие результаты в терапии цитокинового шторма, однако влияние на газообменную функцию легких еще не изучено.*

Цель. *Оценить влияние комплексной интенсивной терапии с использованием тоцилизумаба на динамику параметров газообмена у пациентов с тяжелым течением COVID-19.*

Материал и методы. *В исследование вошли 26 пациентов, у которых оценивали газообмен (PaO_2, $PaCO_2$, P/f соотношение), насыщение крови кислородом (сатурацию), частоту дыхания, продолжительность и параметры высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и госпитализации.*

Результаты. *При использовании тоцилизумаба статистически значимо улучшается оксигенация на 3-и сутки ($p=0,001$) с момента введения препарата.*

Заключение. *В представленной и проанализированной когорте пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и цитокиновым штормом наблюдались нормализация и статистически значимое повышение параметров оксигенации (PaO_2, $p=0,001$; P/f соотношение, $p=0,001$) при применении тоцилизумаба в составе комплексной интенсивной терапии в течение 3 суток после введения препарата. При этом значимой динамики в параметрах респираторной поддержки не выявлено, как и не выявлено влияния этой терапии на продолжительность респираторной поддержки и снижение агрессивности ее параметров в течение 3 суток после введения тоцилизумаба ($p>0,05$).*

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, цитокиновый шторм, респираторный дистресс-синдром, респираторная поддержка

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Лебедев Д.А., Доля Ю.Х., Савков Г.Е., Годков М.А., Клычникова Е.В., Шакотько А.П. и др. Влияние тоцилизумаба на газообменную функцию легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19. *Трансплантология.* 2023;15(4):477–487. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-477-487

© Лебедев Д.А., Доля Ю.Х., Савков Г.Е., Годков М.А., Клычникова Е.В., Шакотько А.П., Косолапов Д.А., Кузнецов С.Н., Квасников А.М., Врабий Ю.Н., Киселев К.В., Полуэктова В.Б., Петриков С.С., Попугаев К.А., 2023

Effect of tocilizumab on pulmonary gas exchange function in patients with severe COVID-19

D.A. Lebedev✉[1], Yu.Kh. Dolya[1], G.E. Savkov[1], M.A. Godkov[1], E.V. Klychnikova[1], A.P. Shakotko[1], D.A. Kosolapov[1], S.N. Kuznetsov[1], A.M. Kvasnikov[1], Yu.N. Vrabiy[1], K.V. Kiselev[2], V.B. Poluektova[1], S.S. Petrikov[1], K.A. Popugaev[1]

[1] N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

[2] Moscow Information and Analytical Center in Healthcare, 21 Bldg. 1 1st Krasnogvardeyskiy Dr., Moscow 123112 Russia

✉Corresponding author: Dmitriy A. Lebedev, Anesthesiologist-Critical Care Physician of the Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, LebedevDA@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. *COVID-19 causes cytokine storm and acute respiratory distress syndrome, which can lead to severe lung damage and multiple organ dysfunction. Early use of monoclonal antibodies has shown promising results in cytokine storm therapy, but the effects on lung gas exchange function have not yet been studied.*

Aim. *To evaluate the effect of tocilizumab on the dynamics of gas exchange parameters in patients with severe COVID-19.*

Material and methods. *The study included 26 patients in whom gas exchange parameters (PaO_2, $PaCO_2$, P/f ratio), blood oxygen saturation (saturation), respiration rate, duration and parameters of high-flow oxygen therapy and non-invasive mechanical ventilation, length of stay in intensive care unit and total hospital length of stay were assessed.*

Results. *Tocilizumab significantly improved oxygenation on the third day ($p=0.001$) from the time of drug administration.*

Conclusion. *In the presented and analyzed cohort of patients with severe COVID-19 and cytokine storm, the normalization and significant increase of oxygenation parameters (PaO_2, $p=0.001$; P/f ratio, $p=0.001$) were observed within three days after a single-dose tocilizumab administration in a complex intensive therapy. No significant dynamics in the respiratory support parameters was revealed, nor an effect of this therapy on the duration of the respiratory support or the reduction in the aggressiveness of its parameters was observed within three days after tocilizumab administration ($p>0.05$).*

Keywords: coronavirus, COVID-19, inflammation, cytokine storm, respiratory distress syndrome, respiratory support

Conflict of interests Authors declare no conflict of interest
Financing The study was performed without external funding

For citation: Lebedev DA, Dolya YuKh, Savkov GE, Godkov MA, Klychnikova EV, Shakotko AP, et al. Effect of tocilizumab on pulmonary gas exchange function in patients with severe COVID-19. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2023;15(4):477–487. (In Russ.). https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-477-487

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
ГКСГ – глюкокортикостероидные гормоны
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких
НКИ – новая коронавирусная инфекция
ОРДС – острый респираторный дистресс синдрома
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РП – респираторная поддержка
ЧД – частота дыхания

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 поставила беспрецедентные задачи перед медицинским сообществом во всем мире [1]. Одной из наиболее значимых клинических особенностей заболевания является развитие острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), который может быть обусловлен различными факторами, из которых наиболее важным является цитокиновый шторм [2].

Термин «цитокиновый шторм» был сформулирован в 1993 году для описания феномена гиперцитокинемии, развившейся вследствие реакции «трансплантат против хозяина». Цитокиновый шторм – это патологическое состояние иммунной системы, которое возникает в результате выделения чрезмерного количества провоспалительных цитокинов в ответ на инфекцию [3]. В случае с

COVID-19 цитокиновый шторм, как полагают, способствует тяжелому повреждению легких и полиорганной дисфункции, которые наблюдаются у некоторых пациентов. Считается, что ОРДС у больных с COVID-19 также вызван дисрегуляцией иммунного ответа на инфекцию SARS-CoV-2. Вирус может непосредственно повреждать клетки легких и вызывать воспалительную реакцию, что приводит к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и накоплению жидкости в легких. Это нарушает газообмен и может вызвать гипоксемию, приводящую к дыхательной недостаточности [4].

Диагностика и лечение цитокинового шторма и ОРДС у пациентов с COVID-19 имеют решающее значение для снижения заболеваемости и смертности. Раннее вмешательство с использованием целевых методов лечения, таких как использование моноклональных антител – блокаторов рецепторов к ИЛ-6, показало многообещающие результаты в терапии цитокинового шторма [5], однако до сих пор отсутствуют данные об их влиянии на газообменную функцию легких. По причине отсутствия на момент исследования убедительной доказательной базы использования глюкокортикостероидных гормонов (ГКСГ) в нашем исследовании пациенты не получали их в качестве терапии, что и являет отличительной особенностью нашего исследования – изолированное применение тоцилизумаба.

Цель. Проанализировать влияние интенсивной терапии с использованием тоцилизумаба на динамику параметров газообмена у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы

В исследование были включены 26 пациентов (15 мужчин, 11 женщин) с тяжелым и крайне тяжелым течением НКИ COVID-19 в возрасте от 31 до 83 лет (средний возраст 58±10 лет). Все пациенты проходили лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционного корпуса НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с апреля 2020 по июнь 2020 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Критерии включения в исследование были следующие: возраст пациентов старше 18 лет; подтвержденная вирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР), характерная компьютерная томографическая (КТ)-картина вирусной пневмонии и клинические проявления); наличие внебольничной вирусной пневмонии; тяжелое или крайне тяжелое течение заболевания; необходимость применения респираторной поддержки (РП) в виде высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) и/или неинвазивной искусственной (масочной) вентиляции легких (НИВЛ).

При госпитализации пациентов степень их тяжести оценивали по шкалам NEWS и APACHE-II, для оценки органной дисфункции применялась шкала SOFA. Разработанный во время пандемии специалистами из Центра диагностики и телемедицины США единый стандарт классификации вирусных пневмоний по степени тяжести использовали для оценки результатов КТ легких [6].

Пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания поступали в ОРИТ, где им при появлении признаков цитокинового шторма в качестве патогенетической терапии, основываясь на актуальных на момент проведения исследования временных методических рекомендациях Минздрава РФ (Версия 5), вводили тоцилизумаб. Пациенты, вошедшие в исследование, также получали весь необходимый комплекс интенсивной терапии, включая противовирусную, антитромботическую, антибактериальную, инфузионную терапию и РП. Пациенты не получали в качестве терапии ГКСГ, которые на тот момент еще не успели войти во все международные и национальные протоколы и рекомендации по лечению COVID-19.

Исследование включало забор образцов артериальной крови в трех различных временных точках: за 30 минут до введения тоцилизумаба (I исследовательская точка), через 24 часа (II исследовательская точка) и на 3-и сутки (III исследовательская точка). Оценивали различные параметры: газообмен (PaO_2, $PaCO_2$, P/f соотношение), насыщение крови кислородом (сатурацию), частоту дыхания (ЧД), продолжительность и параметры ВПО и НИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и госпитализации. Эти показатели использовались для оценки эффективности лечения тоцилизумабом.

Для исследования кислотно-основного состояния и газов артериальной крови применяли анализатор "ABL 800" (RADIOMETER, Дания).

Статистический анализ данных проводили при помощи программы “Statistica 12” (StatSoft, Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась при помощи метода Шапиро–Уилка, рекомендуемого

при числе исследуемых менее 50. Большинство данных в проведенном исследовании не соответствует нормальному распределению, поэтому для анализа количественных признаков использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (M–W). Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q1, 25%) и верхнего (Q3, 75%) квартилей. Для нормально распределенных показателей использовались параметрические методы статистики, эти данные представлены в виде среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (Std.Dev). Сравнение качественных признаков между группами проводили с помощью теста χ^2 (Chi-square), внутри группы с помощью коэффициента конкордации Кендалла. Сравнение параметров внутри групп (зависимых параметров) для поиска различий между исследовательскими точками осуществляли тестом Вилкоксона. Различия значений считали статистически значимым при уровне значимости более 95% ($p<0,05$).

Результаты

При поступлении состояние пациентов, включенных в исследование, по шкале NEWS оценивалось как тяжелое (6,7±1,5 балла). По шкале APACHE-II риск летальности составил в среднем 40% (23,9±4,7 балла). Средний балл по шкале SOFA был высоким (10,9±3,0 балла), что свидетельствует о развитии органной дисфункции. В табл. 1 представлено распределение пациентов, согласно результатам КТ легких, по степени поражения.

Таблица 1. Степень поражения легких по результатам компьютерной томографии

Table 1. The lung involvement severity based on chest computed tomography findings

Степень поражения	Количество пациентов
КТ-0	0
КТ-1	1 (4%)
КТ-2	7 (27%)
КТ-3	11 (42%)
КТ-4	7 (27%)

Примечания: степень поражения легких КТ-0 – отсутствие признаков вирусной пневмонии; КТ-1 – легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25%; КТ-2 – умеренная пневмония, поражено 25–50% легких; КТ-3 – среднетяжелая пневмония, поражено 50–75% легких; КТ-4 – тяжелая форма пневмонии, поражено >75% легких.

Длительность проведения респираторной поддержки в среднем составила 8,8±4,6 суток. Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ составила 15,9±7,8 суток, госпитализации – 22,6±9,0 суток.

Данные, которые в последующем были использованы для оценки динамики газообмена и параметров РП, фиксировались в трех временных точках: за 30 минут до введения тоцилизумаба (I исследовательская точка), через 24 часа (II исследовательская точка) и на 3-и сутки (III исследовательская точка). Затем мы провели сравнительный анализ изменений исследуемых параметров между исследовательскими точками (I–II точки: до введения препарата – через 24 часа после введения; II–III точки: через 24 часа после введения препарата – на 3-и сутки после введения; I–III точки: до введения препарата – на 3-и сутки после введения). Параметры и их попарное сравнение представлены в табл. 2.

Между I и II исследовательскими точками не наблюдалось существенных различий. Однако между II и III точками стали появляться значительные различия в показателях, связанных с оксигенацией (PaO_2 и P/f соотношение). Через 24 часа после введения тоцилизумаба медиана PaO_2 составила 60,5 мм рт.ст. и статистически значимо возросла до 64,5 мм рт.ст. на 3-и сутки ($p=0,001$). Аналогично, медиана P/f соотношения увеличилась с 287,5 до 311,0 на 3-и сутки после введения препарата ($p=0,001$). Кроме того, были обнаружены значительные различия между I и III исследовательскими точками: медиана PaO_2 увеличилась с 60,0 мм рт.ст. до введения тоцилизумаба до 64,5 мм рт.ст. на 3-и сутки ($p=0,001$), а медиана P/f соотношения увеличилась с 285,0 до 311,0 на 3-и сутки после введения препарата ($p=0,001$). Рисунки (1, 2, 3) отображают динамику параметров газообмена.

Значимой динамики в параметрах респираторной поддержки выявлено не было. Через 24 часа после полученной патогенетической терапии тоцилизумабом каждому пациенту выполняли КТ органов грудной клетки с целью оценки динамики объема поражения легких. Так, у 12 пациентов (46%) наблюдалась положительная динамика, у 8 (31%) результаты КТ были без изменений, и у 6 (23%) отмечалась отрицательная динамика.

Тяжесть пациентов по шкале NEWS через 24 часа после введения препарата в среднем оценивалась в 5,9±1,0 балла ($p=0,022$), на 3-и сутки после введения – 4,5±0,9 балла ($p=0,001$). Средний балл по шкале SOFA через 24 часа снизился

Таблица 2. Попарные сравнения исследуемых параметров
Table 2. Pairwise comparisons of the studied parameters

30 минут до введения тоцилизумаба – 24 часа после введения			
Показатели	**За 30 минут до введения**	**24 часа после введения**	**p**
PaO_2, мм рт.ст.	60,0 (57,0;61,0)	60,5 (58,0;63,0)	0,051
$PaCO_2$, мм рт.ст.	30,0 (29,0;31,0)	31,0 (30,0;32,0)	0,016
P/f соотношение	285,0 (271,0;290,0)	287,5 (276,0;300,0)	0,092
SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом, %	88,0 (83,0;91,0)	87,5 (85,0;90,0)	0,472
SpO_2 при РП, %	97,0 (94,0;98,0)	98,0 (97,0;99,0)	0,285
ЧД, /мин	20,0 (19,0;22,0)	20,0 (18,0;21,0)	0,112
Поток, л/мин	45,0 (35,0;50,0)	45,0 (35,0;55,0)	0,325
FiO_2, %	55,0 (45,0;72,0)	57,0 (50,0;70,0)	0,273
Давление поддержки, см водн.ст	11,0 (8,0;14,0)	10,0 (7,0;13,0)	0,584
ПДКВ, см водн.ст.	7,5 (5,0;8,0)	7,0 (5,0;8,0)	0,655
FiO_2, %	50,0 (50,0;50,0)	50,0 (50,0;55,0)	0,079
24 часа после введения тоцилизумаба – 3-и сутки после введения			
Показатели	**24 часа после введения**	**3-и сутки после введения**	**p**
PaO_2, мм рт.ст.	60,5 (58,0;63,0)	64,5 (60,0;70,0)	0,001
$PaCO_2$, мм рт.ст.	31,0 (30,0;32,0)	30,0 (30,0;31,0)	0,433
P/f соотношение	287,5 (276,0;300,0)	311,0 (300,0;333,0)	0,001
SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом, %	87,5 (85,0;90,0)	89,0 (85,0;90,0)	0,306
SpO_2 при РП, %	98,0 (97,0;99,0)	98,0 (96,0;99,0)	0,234
ЧД, /мин	20,0 (18,0;21,0)	20,0 (18,0;21,0)	1,000
Поток, л/мин	45,0 (35,0;55,0)	45,0 (35,0;50,0)	0,500
FiO_2, %	57,0 (50,0;70,0)	60,0 (45,0;65,0)	0,480
Давление поддержки, см водн.ст	10,0 (7,0;13,0)	9,0 (8,0;12,0)	0,678
ПДКВ, см водн.ст.	7,0 (5,0;8,0)	8,0 (5,0;8,0)	0,575
FiO_2, %	50,0 (50,0;55,0)	50,0 (45,0;50,0)	0,103
30 минут до введения тоцилизумаба – 3-и сутки после введения			
Показатели	**За 30 минут до введения**	**3-и сутки после введения**	**P**
PaO_2, мм рт.ст.	60,0 (57,0;61,0)	64,5 (60,0;70,0)	0,001
$PaCO_2$, мм рт.ст.	30,0 (29,0;31,0)	30,0 (30,0;31,0)	0,237
P/f соотношение	285,0 (271,0;290,0)	311,0 (300,0;333,0)	0,001
SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом, %	88,0 (83,0;91,0)	89,0 (85,0;90,0)	0,896
SpO_2 при РП, %	97,0 (94,0;98,0)	98,0 (96,0;99,0)	0,051
ЧД, /мин	20,0 (19,0;22,0)	20,0 (18,0;21,0)	0,098
Поток, л/мин	45,0 (35,0;50,0)	45,0 (35,0;50,0)	1,000
FiO_2, %	55,0 (45,0;72,0)	60,0 (45,0;65,0)	0,477
Давление поддержки, см водн.ст	11,0 (8,0;14,0)	9,0 (8,0;12,0)	0,407
ПДКВ, см водн.ст.	7,5 (5,0;8,0)	8,0 (5,0;8,0)	0,541
FiO_2, %	50,0 (50,0;50,0)	50,0 (45,0;50,0)	0,721

Примечания: Данные представлены в виде медианы, нижнего (1-го) и верхнего (3-го) квартилей – Median (Lower Quartile; Upper Quartile); PaO_2 – парциальное давление кислорода, $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа, SpO_2 – насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация), ЧД – частота дыхания, FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

до 8,6±2,6 балла (p=0,003), а на 3-и сутки – до 5,9±2,4 балла (p=0,001). Таким образом, применение тоцилизумаба при развитии респираторного дистресс-синдрома приводит не только к повышению газообмена, но и к улучшению общего состояния пациентов, что видно по статистически значимому снижению степени тяжести по шкале NEWS, а также по тенденции к снижению проявления органной дисфункции по шкале SOFA уже через 24 часа после введения препарата.

На момент поступления в стационар пациентов, которым требовалось применение монокло-

нальных антител – блокаторов рецепторов к ИЛ-6, риск смертельного исхода в соответствии с оценкой по шкале APACHE-II у 8 пациентов составлял 15,8%, у 11 пациентов – 21,3%, у 7 пациентов – 75%. В представленном исследовании случаев смертельного исхода не было, как и не было случаев перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Этот факт следует интерпретировать следующим образом: использование тоцилизумаба привело к существенному улучшению исходов заболевания по сравнению с прогнозируемым исходом.

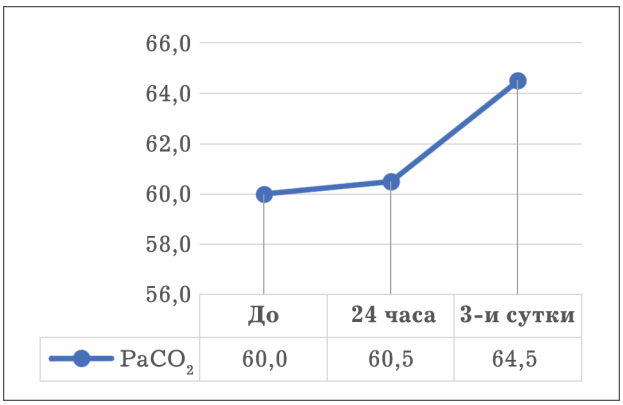

Рис. 1. Динамика медианы PaO_2
Fig. 1. Dynamics of median PaO_2

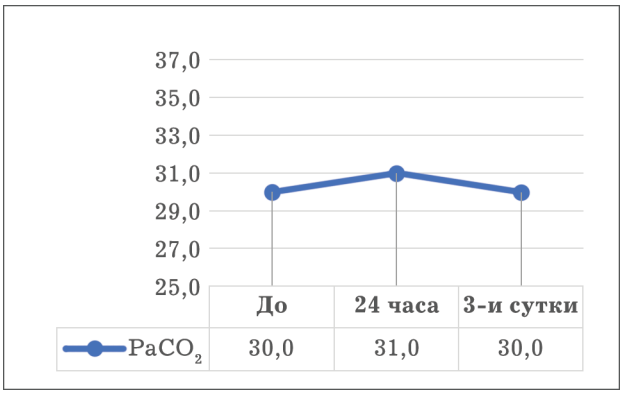

Рис. 2. Динамика медианы $PaCO_2$
Fig. 2. Dynamics of median $PaCO_2$

Рис. 3. Динамика медианы P/f соотношения
Fig. 3. Dynamics of median P/f ratio

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом улучшении параметров оксигенации через 72 часа после введения тоцилизумаба, из чего можно предположить, что препарат оказывает благоприятное воздействие на оксигенирующую функцию легких, что связано с его влиянием на течение цитокинового шторма и паренхиму легких.

Основным фактором развития COVID-19 является цитокиновый шторм – состояние, включающее избыточную продукцию цитокинов, в том числе ИЛ-6, и распространенное в ревматологии, трансплантологии и онкогематологии. Ранние клинические и лабораторные результаты COVID-19 показали значительное сходство с классическим цитокиновым штормом. Тяжесть заболевания, особенно поражение легких, и исход были связаны с тяжестью цитокинового шторма. В результате тоцилизумаб, блокатор рецепторов ИЛ-6, был предложен в качестве возможного варианта лечения [5].

На ранних стадиях пандемии COVID-19 использование тоцилизумаба для управления цитокиновым штормом у пациентов не было официально одобрено. Однако, несмотря на это, препарат вошел в международные и национальные протоколы лечения COVID-19, включая временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. К моменту проведения данного исследования тоцилизумаб уже был рекомендован для применения у пациентов с цитокиновым штормом, а его клиническая эффективность была продемонстрирована в проведенных исследованиях [7]. Поэтому было неэтично проводить исследование, в котором пациентам с цитокиновым штормом, не имеющим противопоказаний к этим препаратам, не назначались моноклональные антитела – блокаторы рецепторов ИЛ-6. С другой стороны, доказательная база в пользу применения ГКСГ была все еще ограничена, и в действующих на тот момент временных методических рекомендациях МЗ РФ (Версия 5) по лечению COVID-19 не было специального упоминания о клиническом использовании этого варианта терапии. Позднее эффективность ГКСГ была подтверждена убедительными данными и включена во все международные и национальные руководства по лечению COVID-19 [8]. По этическим причинам дизайн этого исследования не может быть повторен, что делает его уникальным.

Основным результатом исследования стало значительное улучшение оксигенирующей функции легких, достигнутое благодаря применению тоцилизумаба. К 3-му дню после введения препарата уровень PaO_2 статистически значимо увеличился и нормализовался, наряду со статистически значимым увеличением и нормализацией P/f соотношения. Такое улучшение параметров оксигенации объясняется воздействием тоцилизумаба на цитокиновый шторм и паренхиму легких, что подтверждается различными исследованиями, в том числе многоцентровыми, которые показали клиническую эффективность тоцилизумаба. В них было доказано, что терапия тоцилизумабом улучшает выживаемость пациентов как с неинвазивной, так и с инвазивной ИВЛ, повышает вероятность выписки из стационара в течение 28 дней от начала заболевания, снижает вероятность прогрессирования заболевания, требующего перевода с неинвазивной на инвазивную ИВЛ, и снижает риск смертности [9]. Таким образом, своевременное применение моноклональных антител – блокаторов ИЛ-6, в частности тоцилизумаба, может быть одним из немногих, если не единственным, терапевтическим вариантом, способным благоприятно изменить течение заболевания.

В литературе также имеются данные о том, что тоцилизумаб может не снижать частоту интубации трахеи и смертность у пациентов с COVID-19, и эти результаты должны быть тщательно проанализированы [10]. Применение моноклональных антител – блокаторов ИЛ-6, таких как тоцилизумаб, противопоказано при наличии бактериального воспаления, так как это может привести к развитию сепсиса и смерти [11]. Важно отметить, что бактериальные инфекции, как внутрибольничные, так и внебольничные, часто встречаются у пациентов в отделениях интенсивной терапии с COVID-19. Кроме того, фармакодинамическое действие тоцилизумаба и других блокаторов ИЛ-6 может длиться 2–4 недели [12], и даже если препарат вводится пациенту без бактериального воспаления, бактериальные осложнения могут развиться через несколько дней или недель, пока действие препарата еще сохраняется. Это повышает риск развития сепсиса и смерти.

В настоящем исследовании не наблюдалось случаев сепсиса или смертельных исходов у пациентов с COVID-19, у которых применялись моноклональные антитела – блокаторы рецепторов к ИЛ-6 из-за цитокинового шторма. Эти относительно благоприятные исходы могут быть частично объяснены патогеном, вызывающим заболевание. Поскольку исследование проводилось во время первой волны пандемии COVID-19, возбудителем, скорее всего, был Уханьский штамм коронавируса. Если бы исследование проводилось в более поздние сроки, когда был распространен дельта-вариант, возможно, результаты были бы хуже.

Хотя многие исследования, в том числе многоцентровые, изучали эффективность терапии тоцилизумабом, большинство из них были посвящены клинической эффективности. Нам не удалось найти исследований, в которых бы изучалось влияние тоцилизумаба на газообменную функцию легких, и где были бы представлены данные о динамике параметров газообмена у пациентов с COVID-19 и развитием цитокинового шторма. Поэтому мы подчеркиваем это как новизну настоящего исследования, которое было проведено на начальном этапе применения препарата у пациентов данной группы.

Ограничениями представленной работы являются малый размер выборки, дизайн ретроспективного когортного исследования без контрольной группы, выполненного в одном центре, отсутствие анализа о возрастной гетерогенности пациентов, с учетом данных о критическом влиянии возраста и коморбидности на течение и исходы тяжелых форм НКИ.

Выводы

1. Использование тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и цитокиновым штормом способствует нормализации и статистически значимому повышению параметров оксигенации (PaO_2, $p=0,001$; P/f соотношение, $p=0,001$) в течение 3 суток после введения препарата.

2. При использовании тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и цитокиновым штормом не выявлено влияния на продолжительность респираторной поддержки и снижения агрессивности ее параметров в течение 3 суток ($p>0,05$).

Список литературы/References

1. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules*. 2020;26(1):39. PMID: 33374759 https://doi.org/10.3390/molecules26010039
2. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: a pathological review for clinicians. *Respir Med*. 2021;176:106239. PMID: 33246294 https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106239
3. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16–32. PMID: 22390970 https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11
4. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451–2460. PMID: 32412710 https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575
5. Bjornsson AH, Olafsdottir T, Thormar KM, Kristjansson M, Thorisdottir AS, Ludviksson BR, et al. First case of COVID-19 treated with tocilizumab in Iceland. *Laeknabladid*. 2020;106(5):247–250. PMID: 32367812 https://doi.org/10.17992/lbl.2020.05.581
6. Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis*. 2020;7(2):43-50. PMID: 32346593 https://doi.org/10.1016/j.jrid.2020.04.003
7. Patel A, Shah K, Dharsandiya M, Patel K, Patel T, Patel M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab in the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 pneumonia: a retrospective cohort study. *Indian J Med Microbiol*. 2020;38(1):117–123. PMID: 32719218 https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_298
8. Alexaki VI, Henneicke H. The role of glucocorticoids in the management of COVID-19. *Horm Metab Res*. 2021;53(1):9–15. PMID: 33207372 https://doi.org/10.1055/a-1300-2550
9. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20–30. PMID: 33332779 https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340
10. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–2344. PMID: 33085857 https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836
11. Ong CCH, Farhanah S, Linn KZ, Tang YW, Poon CY, Lim AY, et al. Nosocomial infections among COVID-19 patients: an analysis of intensive care unit surveillance data. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):119. PMID: 34384493 https://doi.org/10.1186/s13756-021-00988-7
12. *ACTEMRA (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use: US Food and Drug Administration;* 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf [Accessed 22 Jun, 2023]

Информация об авторах

Дмитрий Александрович Лебедев	врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-6498-7658, LebedevDA@sklif.mos.ru 10% – разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи
Юлия Хамзеевна Доля	врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0009-0006-9564-8986, DolyaYK@sklif.mos.ru 6% – сбор и обработка материала, курирование пациентов в условиях реанимационного отделения инфекционного корпуса
Герман Евгеньевич Савков	врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-3703-4955, SavkovGE@sklif.mos.ru 6% – сбор и обработка материала, курирование пациентов в условиях реанимационного отделения инфекционного корпуса
Михаил Андреевич Годков	д-р мед. наук, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-0854-8076, GodkovMA@sklif.mos.ru 7,5% – получение и анализ лабораторных данных, внесение правок в рукопись

Елена Валерьевна Клычникова	канд. мед. наук, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-3349-0451, KlychnikovaEV@sklif.mos.ru 7,5% - получение и анализ лабораторных данных, внесение правок в рукопись
Александр Петрович Шакотько	заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ShakotkoAP@sklif.mos.ru 6% – курирование пациентов в условиях реанимационного отделения инфекционного корпуса, внесение правок в рукопись
Денис Александрович Косолапов	канд. мед. наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6655-1273, KosolapovDA@sklif.mos.ru 6% – курирование пациентов в условиях реанимационного отделения инфекционного корпуса, внесение правок в рукопись
Сергей Николаевич Кузнецов	заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с эндотоксикозами ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-8141-295X, KuznetsovSN@sklif.mos.ru 6% – курирование пациентов в условиях реанимационного отделения инфекционного корпуса, внесение правок в рукопись
Артем Михайлович Квасников	врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-2136-9010, KvasnikovAM@sklif.mos.ru 6% – сбор и обработка материала, курирование пациентов в условиях реанимационного отделения инфекционного корпуса
Юлия Николаевна Врабий	врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-3860-5120, VrabiyYN@sklif.mos.ru 6% – сбор и обработка материала, курирование пациентов в условиях реанимационного отделения инфекционного корпуса
Кирилл Владимирович Киселев	старший бизнес-аналитик отдела анализа финансовых показателей ГКУМ «Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения», https://orcid.org/0000-0002-2667-6477 7% – статистическая обработка данных
Виктория Борисовна Полуэктова	канд. мед. наук, врач-инфекционист ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-5053-0312, PoluektovaVB@sklif.mos.ru 6% – курирование пациентов в условиях реанимационного отделения инфекционного корпуса, внесение правок в рукопись
Сергей Сергеевич Петриков	чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-3292-8789, PetrikovSS@sklif.mos.ru 10% – разработка дизайна исследования, внесение правок в рукопись, курирование лечебного процесса
Константин Александрович Попугаев	проф. РАН, д-р мед. наук, заместитель директора – руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6240-820X, stan.popugaev@yahoo.com 10% – разработка дизайна исследования, внесение правок в рукопись, курирование лечебного процесса

Information about the authors

Dmitriy A. Lebedev	Anesthesiologist-Critical Care Physician of the Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-6498-7658, LebedevDA@sklif.mos.ru 10%, development of the study design, collection and processing of material, writing the text of the article
Yuliya Kh. Dolya	Anesthesiologist-Critical Care Physician of the Intensive Care Unit for Cardiac Surgery Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0009-0006-9564-8986, DolyaYK@sklif.mos.ru 6%, collection and processing of material, patient management in the Intensive Care Unit of the infectious disease hospital facility
German E. Savkov	Anesthesiologist-Critical Care Physician of the Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-3703-4955, SavkovGE@sklif.mos.ru 6%, collection and processing of material, patient management in the Intensive Care Unit of the infectious disease hospital facility
Mikhail A. Godkov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical and Diagnostic Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-0854-8076, GodkovMA@sklif.mos.ru 7.5%, obtaining and analyzing the laboratory data, making necessary corrections in the manuscript
Elena V. Klychnikova	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-3349-0451, KlychnikovaEV@sklif.mos.ru 7.5%, obtaining and analyzing the laboratory data, making necessary corrections in the manuscript
Aleksandr P. Shakotko	Head of the Critical and Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ShakotkoAP@sklif.mos.ru 6%, patient management in the Intensive Care Unit of the infectious disease hospital facility, making necessary corrections in the manuscript
Denis A. Kosolapov	Cand. Sci. (Med.), Head of the Critical and Intensive Care Unit for Cardiac Surgery Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6655-1273, KosolapovDA@sklif.mos.ru 6%, patient management in the Intensive Care Unit of the infectious disease hospital facility, making corrections to the manuscript
Sergey N. Kuznetsov	Head of the Critical and Intensive Care Unit for Patients with Endotoxicosis, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-8141-295X, KuznetsovSN@sklif.mos.ru 6%, patient management in the Intensive Care Unit of the infectious disease hospital facility, making corrections to the manuscript
Artem M. Kvasnikov	Anesthesiologist-Critical Care Physician of the Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-2136-9010, KvasnikovAM@sklif.mos.ru 6%, collection and processing of material, patient management in the Intensive Care Unit of the infectious disease hospital facility
Yuliya N. Vrabiy	Anesthesiologist-Critical Care Physician of the Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-3860-5120, VrabiyYN@sklif.mos.ru 6%, collection and processing of material, patient management in the Intensive Care Unit of the infectious disease hospital facility

Kirill V. Kiselev	Senior Business Analyst of the Financial Analysis Department, Moscow Information and Analytical Center in Healthcare, https://orcid.org/0000-0002-2667-6477 7%, statistical data processing
Viktoriya B. Poluektova	Cand. Sci. (Med.), Infectious Disease Physician, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-5053-0312, PoluektovaVB@sklif.mos.ru 6%, patient management in the Intensive Care Unit of the infectious disease hospital facility, making corrections to the manuscript
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-3292-8789, PetrikovSS@sklif.mos.ru 10%, development of the study design, editing and revision of the manuscript, supervising the treatment process
Konstantin A. Popugaev	Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director – Head of the Regional Vascular Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6240-820X, stan.popugaev@yahoo.com 10%, development of the study design, editing and revision of the manuscript, supervising the treatment process

Статья поступила в редакцию 22.08.2023;
одобрена после рецензирования 26.09.2023;
принята к публикации 27.09.2023

The article was received on August 22, 2023;
approved after reviewing September 26, 2023;
accepted for publication September 27, 2023