

Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование

С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, Е.А. Тао, М.Ю. Бровко,
А.Г. Яворовский, К.Т. Умбетова, Н.М. Буланов, А.С. Зыкова,
Л.А. Акулкина, И.Г. Смирнова, В.В. Фомин

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев, Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Для цитирования:
Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. Клиническая фармакология и терапия 2020; 29(4):17-25 [Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):17-25 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25.

Цель. Изучить эффективность более раннего или позднего применения тоцилизумаба, т.е. до или после начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в профилактике смерти у больных тяжелой COVID-19 ассоциированной пневмонией, которым потребовалась госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для респираторной поддержки.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включали пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией, госпитализированных в связи с ухудшением оксигенации в ОРИТ российских лечебных учреждений с 16 марта по 5 мая 2020 г. Всем пациентам проводилась стандартная терапия, а часть больных получили также тоцилизумаб внутривенно в дозе 400 мг. Госпитальную летальность от любых причин сравнивали между группами пациентов, которым вводили и не вводили тоцилизумаб, с помощью модели логистической регрессии с поправкой на возраст и пол.

Результаты. В исследование были включены 328 пациентов (57,0% мужчин, медиана возраста 59 лет), 159 из которых получили по крайней мере одну инфузию тоцилизумаба. Препарат применяли у 83 (60,1%) из 137 больных, находившихся на оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких (более раннее введение), и 76 (39,8%) из 191 интубированного пациента (позднее введение). Ни более раннее, ни позднее введение тоцилизумаба не привело к снижению риска смерти по сравнению с соответствующими контрольными группами больных, не получавших ингибитор интерлейкина-6 (скорректированные по воз-

расту и полу отношения шансов составили 2,370, 95% ДИ 0,969-5,798; $p=0,059$, и 0,996, 95% ДИ 0,539-1,839; $p=0,989$, соответственно).

Заключение. Более раннее введение тоцилизумаба у неинтубированных пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией и поздняя инфузия препарата после начала ИВЛ не привели к снижению летальности от всех причин.

Ключевые слова. COVID-19, пневмония, ОРИТ, тоцилизумаб, летальность.

Число пациентов с COVID-19 во многих странах продолжает быстро увеличиваться, а общее число зарегистрированных в мире случаев инфекции в ноябре 2020 г. превысило 60 млн. Хотя в большинстве случаев инфекция, вызванная SARS-CoV-2, характеризуется благоприятным течением, у 5-10% госпитализированных больных с вирусной пневмонией развивается острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), требующий респираторной поддержки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1-3]. В российских ОРИТ летальность больных с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, составила в среднем около 65%, а основными факторами неблагоприятного исхода были пожилой возраст, мужской пол и некоторые сопутствующие заболевания, в том числе ожирение, сахарный диабет 2 типа и коронарная болезнь сердца [4]. Летальность была достоверно низкой у пациентов, находившихся на оксигенотерапии (10,1%), и значительно уве-

ТАБЛИЦА 1. Критерии “цитокинового шторма” при COVID-19 [7]

Необходимые критерии (все)	Значения
Симптомы COVID-19	+
ПЦР на SARS-CoV-2	±
Матовые стекла на КТ	+
Ферритин	>250 нг/мл
СРБ	>46 мг/л
И (один показатель из каждого кластера)	
Кластер I	
Альбумин	<28 г/л
Лимфоциты	<10,2%
Абсолютное число нейтрофилов	>11400 в мм ³
Кластер II	
АЛТ	>60 Ед/л
АСТ	>87 Ед/л
D-димер	>4930 нг/мл
ЛДГ	>416 Ед/л
Тропонин I	>1,09 нг/мл
Кластер III	
Анионный разрыв	<6,8 ммоль/л
Хлориды	>106 ммоль/л
Калий	>4,9 ммоль/л
Азот мочевины/креатинин	>29

личивалась у больных, которых приходилось переводить на неинвазивную (36,8%) и особенно искусственную (76,5%) вентиляцию легких.

Причиной развития быстро прогрессирующего поражения легких при COVID-19 считают гипериммунный воспалительный ответ, сопровождающийся выбросом различных цитокинов [5]. Ранее синдром выделения цитокинов, или “цитокиновый шторм”, был описан при первичном и вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и синдроме активации макрофагов, а также при CAR-T-клеточной терапии онкологических заболеваний [6]. Хотя “цитокиновый шторм” упоминается практически во всех статьях, посвященных COVID-19, общепринятые критерии его диагностики до сих пор отсутствуют. На практике синдром выброса цитокинов предполагают у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией 3-4 стадии (т.е. с поражением более 50% легочной ткани), сопровождающейся снижением SpO₂ ≤93%, стойкой лихорадкой и повышением содержания лабораторных маркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (до 100-400 мг/л и более), ферритина, фибриногена, интерлейкина (ИЛ)-6, а также D-димера. R. Scicchio и соавт. при анализе лабораторных показателей и клинических проявлений более чем у 500 пациентов с COVID-19 пришли к выводу, что существующие критерии синдрома выброса цитокинов, такие как HScore и др., не позволяют идентифицировать это осложнение SARS-CoV-2 инфекции, и предложили собственные критерии, отражающие (1) воспаление, (2) гибель клеток и повреждение ткани и (3) преренальные электролитные нарушения (табл. 1). Эти критерии позволяли с достаточной точностью предсказать более длительную госпитализацию и летальность [7]. Следует отметить, что к числу критериев синдрома выброса цитокинов авторы отнесли увеличение абсолютного количества нейтрофилов, которое, по-видимому, указывает на важную роль

врожденного иммунитета в развитии “цитокинового шторма” при COVID-19 и во многих случаях не является признаком вторичной бактериальной инфекции, требующим назначения антибиотиков.

Предполагаемая роль синдрома выброса цитокинов в патогенезе тяжелого поражения легких и других органов при COVID-19 послужила основанием для изучения эффективности различных антицитокиновых средств, в том числе ингибиторов интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба), ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) и янус-киназа (тофацитиниба, барицитиниба). Хотя ни один из перечисленных препаратов официально не зарегистрирован для лечения COVID-19, во многих странах ингибиторы ИЛ-6 применяют в клинической практике (off-label) у больных с наиболее тяжелым течением этого заболевания. Дополнительным доводом в пользу возможной эффективности ингибиторов ИЛ-6 при COVID-19 послужил тот факт, что в 2017 г. тоцилизумаб был зарегистрирован для лечения угрожающего жизни синдрома высвобождения цитокинов, вызванного химерным антигенным рецептором (CAR) T-клеток у пациентов с гемобластомами [8].

ИЛ-6 – это один из основных медиаторов, регулирующих различные биологические процессы, которые связаны с локальным и системным воспалительным ответом [9]. В многочисленных исследованиях у пациентов с COVID-19 выявлено увеличение концентрации ИЛ-6, которое было более выраженным при тяжелом течении заболевания [10]. По данным мета-анализа 10 исследований в целом у 1798 пациентов, повышенные концентрации ИЛ-6 ассоциировались с различными неблагоприятными исходами SARS-CoV-2 инфекции, включая госпитализацию в ОРИТ, ОРДС и смерть [11]. У пациентов с осложненным течением COVID-19 содержание ИЛ-6 было почти в 3 раза выше, чем у больных с неосложненными формами заболевания. Ассоциация между повышением содержания ИЛ-6 и тяжелым течением COVID-19 была продемонстрирована и в других мета-анализах [12,13].

Первые сообщения об успешном опыте применения тоцилизумаба у больных с тяжелым течением COVID-19 были опубликованы китайскими исследователями уже вскоре после начала пандемии SARS-CoV-2 инфекции [14,15]. В последующем эффективность препарата была продемонстрирована в многочисленных наблюдательных исследованиях, которые проводились в разных странах, в том числе России [16,17]. По данным недавно опубликованного мета-анализа 10 исследований (n=1358), введение тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ассоциировалось со снижением смертности по сравнению с таковой в контрольной группе больных, которым не вводили ингибитор ИЛ-6 [18]. В то же время эффективность тоцилизумаба в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 не была подтверждена в нескольких недавно завершенных рандомизированных контролируемых исследованиях [19].