

## ТОЦИЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТА С COVID-19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Д.Д. Авдошина<sup>1</sup>, А.Г. Дьячков<sup>1,2</sup>, Д.А. Гусев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Tocilizumab in the treatment of systemic inflammatory response in a patient with COVID-19 (clinical case)

D.D. Avdoshina<sup>1</sup>, A.G. Dyachkov<sup>1,2</sup>, D.A. Gusev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

Совершенствование подходов к лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) открывает возможности использования ранее известных групп препаратов, демонстрирующих свою эффективность в патогенетической терапии данного заболевания.

В Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина накоплен клинический опыт в области лечения COVID-19. На примере представленного случая демонстрируется своевременность назначения и эффективность антицитокиновой терапии при COVID-19, возможности использования рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) (МНН-тоцилизумаб).

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, тоцилизумаб.

#### Введение

С момента выявления COVID-19 не было получено убедительных доказательств эффективности какой-либо из предлагаемых схем этиотропной терапии. Различные по механизму действия препараты и их комбинации рассматривались мировым медицинским сообществом как потенциально эффективные, но на данный момент ни одна из предложенных схем, за исключением ограниченного успеха, полученного в исследованиях ремдесвира, не продемонстрировала своей эффективности в рамках рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Поиск эффективных методов лечения инфекции COVID-19 является сложным процессом. Рекомендации и обзоры фармакотерапии COVID-19 были опубликованы в различных международных источниках [1].

Однако, несмотря на отсутствие направленного этиотропного лечения, в некоторых клинических исследованиях были получены убедительные данные об эффективности препаратов патогенетической направленности [2].

#### Abstract

Improving the approaches to treating COVID-19 infection opens up the possibility for using previously known groups of drugs that demonstrate their effectiveness in the pathogenetic treatment of this disease.

Significant clinical experience in the field of treatment of COVID-19 have been accumulated in Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia. The case study demonstrates the timeliness and effectiveness of anticytokine therapy with COVID-19, the possibility of using a recombinant humanized monoclonal antibody to the human receptor for interleukin-6 (IL-6) (tocilizumab).

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV2, acute respiratory distress syndrome, respiratory failure, tocilizumab.

Различные методы иммуномодуляции являются объектом изучения для снижения риска развития и купирования повреждения, вызываемого цитокиновым каскадом. Ингибиторы интерлейкина, ингибиторы янус-киназы и интерфероны — это лишь некоторые из препаратов, которые проходят клинические испытания, демонстрируя достаточно убедительный клинический эффект при системной воспалительной реакции [3]. Тоцилизумаб успешно использовался в лечении тяжелого течения пациентов с COVID-19 [4].

Основными осложнениями COVID-19 являются пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), аритмии, острое повреждение миокарда, острое повреждение почек, тромбозы различных локализаций, полиорганная недостаточность [5, 6].

ОРДС — одно из самых часто встречаемых осложнений COVID-19, выявляемое в 20—41% случаев среди госпитализированных пациентов [7, 8]. В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной

системы со стремительно развивающимся жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов.

Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Также в качестве предикторов летального исхода при развитии ОРДС выделялись такие факторы, как пожилой возраст, нейтрофилия, высокие значения ЛДГ и D-димера.

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. Тоцилизумаб селективно связывает и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. В настоящий момент на разных фазах находятся несколько клинических исследований данного препарата. REMDASTA — международное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы, проводимое в двух группах для оценки эффективности и безопасности комбинации тоцилизумаба и ремдесивира, по сравнению с комбинацией плацебо и ремдесивира, у госпитализированных пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19. Первичные и вторичные конечные точки включают клинический статус, летальность, потребность в искусственной вентиляции легких и показатели, относящиеся к проведению интенсивной терапии. Исследование COVASTA оценивает эффективность тоцилизумаба как дополнение к стандартной терапии у пациентов, госпитализированных с тяжелым COVID-19. Целью исследования EMPASTA стало изучение эффективности тоцилизумаба при оказании помощи социально незащищенным группам населения [9, 10]. Открытое, неконтролируемое рецензируемое исследование было проведено в Китае у 21 пациента с тяжелыми респираторными симптомами, вызванными COVID-19. Средний возраст пациентов составил 56,8 года, 18 из 21 были мужчинами. Только 2 пациента потребовали респираторной поддержки в режиме ИВЛ. Другие 19 пациентов получали различные виды кислородотерапии, в том числе через назальные канюли, маску и неинвазивную вентиляцию. Все пациенты получали стандартную медицинскую помощь, включавшую лопинавир/ритонавир и метилпреднизолон. Кроме того, пациенты получали однократную дозу тоцилизумаба в дозе 400 мг внутривенно. По результатам исследования было показано улучшение дыхательной функции в виде снижения потребности в кислородной поддержке, нормализации лимфоцитарного звена периферической крови, сокращения сроков госпитализации при использовании тоцилизумаба [11].

Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина работает в условиях пандемии COVID-19 с февраля 2020 г. За это время накоплен

определенный опыт диагностики и лечения пациентов с данным заболеванием.

### Клинический случай

Пациентка 42 лет, врач одной из многопрофильных больниц Санкт-Петербурга, работавшая с COVID-положительными пациентами, 22.04.2020 г. (1-е сутки заболевания) отметила появление слабости, першения в горле.

25.04.2020 г. (4-е сутки от начала заболевания) амбулаторно выполнила компьютерную томографию органов грудной клетки, по результатам которой была выявлена картина двусторонней полисегментарной пневмонии. Лихорадки, одышки, кашля и иных симптомов не отмечала. Из сопутствующей патологии у пациентки имелось ожирение 1 степени. В этот же день с подозрением на COVID-19 поступила в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина.

В стационаре назначено обследование согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6. Выполнены стандартные лабораторные исследования: ПЦР из носоглотки на SARS-CoV-2, общеклиническое исследование крови, СРБ, ЛДГ, трансаминазы, креатинин, глюкоза крови, коагулограмма, D-димер.

В первые сутки госпитализации значимых отклонений в рутинных исследованиях крови выявлено не было, положительная ПЦР на SARS-CoV-2 подтвердила диагноз COVID-19.

Компьютерная томография, выполненная на догоспитальном этапе, выявила характерные для COVID-19 изменения ткани легких в виде двусторонней полисегментарной пневмонии, степень тяжести поражения КТ-1 — менее 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» и менее 3 см по максимальному диаметру, объем поражения легких до 20%.

Показатели дыхательной функции были несколько снижены — сатурация при дыхании атмосферным воздухом находилась в пределах 95–96%. По совокупности клинических, лабораторных и рентгенологических данных состояние пациентки оценивалось как средней степени тяжести.

Пациентка получала лечение, включающее в себя препараты: гидроксихлорохин 400 мг дважды в сутки в первые сутки, далее по 200 мг дважды в сутки в течение 6 суток, азитромицин 500 мг — 7 суток, эноксапарин натрия 0,4 мл/сутки, дезинтоксикационные, регидратационные внутривенные растворы, муколитики, антибактериальную терапию (цефтриаксон 2,0 г в сутки, со сменой на левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки).

К 01.05.2020 г. (10-е сутки от начала заболевания), несмотря на проводимую терапию, было от-

мечено ухудшение самочувствия – нарастание одышки (ЧДД до 20–22 в минуту), снижение сатурации до 88% при дыхании атмосферным воздухом, нарастание лейкоцитоза до  $14 \times 10^9/\text{л}$  (88% нейтрофилов), СРБ 379 мг/л, ЛДГ 449 ед/л. Результаты обследования представлены в таблице.

04.05.2020 г. (13-е сутки от начала заболевания) в связи с нарастанием дыхательной недостаточности к терапии был добавлен препарат лопинавир + ритонавир (200 мг лопинавир + 50 мг ритонавир) по 500 мг дважды в сутки. Было проведено повторное КТ-исследование органов грудной клетки в динамике – объем поражения в легких вырос и соответствовал КТ-3 (признаки вирусной пневмонии тяжелой степени с объемом поражения не менее 60% легких, появились уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с участками консолидации). Лабораторно определялись высокий уровень СРБ – 229 мг/л, ИЛ-6 составил 45,3 нг/мл, прокальцитонин – 0,07 нг/мл.

В связи с нарастанием клинических проявлений заболевания – усугубления одышки, снижения толерантности к физической нагрузке, отсутствия аппетита, а также ухудшением лабораторных показателей в виде прогрессирования признаков системной воспалительной реакции и риском развития ОРДС, к терапии был добавлен препарат тоцилизумаб в дозировке 400 мг однократно. Препарат введен 05.05.2020 г.

На следующий день (15-е сутки от начала заболевания) была отмечена слабopоложительная клинико-лабораторная динамика состояния пациентки в виде субъективного улучшения само-

чувствия, уменьшение одышки (ЧД 16–18 в минуту), повышение сатурации до 93%, снижение СРБ до 134 мг/л. ИЛ-6 сохранялся высоким (88 нг/мл). В связи с этим было принято решение о повторном введении тоцилизумаба 06.05.2020 г. в той же дозировке – 400 мг однократно. В результате 07.05.2020 г. (16-е сутки) было отмечено значительное снижение уровня СРБ (56 мг/л), нормализация уровня лейкоцитов, повышение сатурации при дыхании атмосферным воздухом до 96%, улучшение общего самочувствия пациентки, повышение толерантности к физической нагрузке.

В дальнейшем наблюдалась стабильная положительная клинико-лабораторная динамика. Пациентка была выписана на 23-е сутки (27-й день болезни) с двумя отрицательными результатами ПЦР мазков из носоглотки на SARS-CoV-2.

Следует также отметить, что в краткосрочной перспективе мы, в целом, не отметили повышения частоты случаев бактериальных инфекций среди пациентов с COVID-19, получавших терапию тоцилизумабом. Тем не менее, на этапе скрининга пациентов перед назначением тоцилизумаба считаем целесообразным оценивать прокальцитониновый тест для исключения текущей бактериальной инфекции.

#### Заключение

Терапия больных COVID-19 представляет собой сложный, динамично изменяющийся процесс, требующий эффективных и своевременных медицинских интервенций. Важным звеном терапии является предотвращение развития «цитокинового шторма» и его последствий.

Таблица

Лабораторные показатели пациентки

Показатель	Единицы измерения	27.04.2020 г. (3-е сутки от начала заболевания)	01.05.2020 г. (10-е сутки)	05.05.2020 г. (14-е сутки)	06.05.2020 г. (15-е сутки)	07.05.2020 г. (16-е сутки)
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	8,9	14,3		5,7	
Эритроциты	$10^{12}/\text{л}$	4,9	4,1		4,3	
Гемоглобин	мг/л	137	115		118	
Нейтрофилы	%	71,1	88		60	
Лимфоциты	%	21,9	9		27	
Моноциты	%	6,7	2,4		27	
Эозинофилы	%	0,1	0,1		9,4	
Базофилы	%	0,2	0,2		1,4	
Глюкоза	ммоль/л	7,3	5,2			
АЛТ	Ед/л	51	78			
ЛДГ	Ед/г	365	449			
СРБ	мг/л	101	379	229	135	56
ИЛ-6	нг/мл			45,3	88,4	102

Ингибиторы интерлейкинов, в частности ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, в настоящий момент проходят многочисленные клинические испытания, в реальной клинической практике демонстрируется убедительный клинический эффект в купировании системной воспалительной реакции при COVID-19.

#### Литература

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Jan 26; Accessed: March 25, 2020.
2. McCreary E.K., Pogue JM. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases (OFID)*. 2020 Mar; 23.
3. Alhazzani W., Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. COVID-19. *Critical Care Medicine*. 2020 Mar.
4. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr; 13.
5. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr; 7.
6. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т.12, № 2. — С. 5–11.
7. Bhimraj A. Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020 Apr; 13
8. FDA clears investigational new drug application for Mesoblast to use remestemcel-L in patients with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19. *Mesoblast Ltd*. 2020 Apr; 06.
9. First patients dosed in phase 2/3 randomized controlled trial of Mesoblast's remestemcel-L for COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Mesoblast Ltd*. 2020 May; 6.
10. Genentech initiates phase III clinical trial of Actemra plus remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *Genentech*. 2020 May; 27.

11. National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China. The diagnosis and treatment guide of COVID-19 pneumonia caused by new coronavirus infection 7th Edition. 2020 Mar; 3.

#### References

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. Centers for Disease Control and Prevention.. 2020 Jan 26; Accessed: March 25, 2020.
2. McCreary E.K., Pogue JM. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases (OFID)*. 2020 Mar; 23.
3. Alhazzani W., Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. COVID-19. *Critical Care Medicine*. 2020 Mar.
4. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr; 13.
5. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr; 7.
6. Cinzerling V. A. Voprosy patomorfogeneza novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / V.A. Cinzerling, M.A. Vashukova, M.V. Vasil'eva, A.N. Isakov i dr. // Zhurnal infektologii. — 2020. — V.12, №2 — S.5-11
7. Bhimraj A. Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020 Apr; 13
8. FDA clears investigational new drug application for Mesoblast to use remestemcel-L in patients with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19. *Mesoblast Ltd*. 2020 Apr; 06.
9. First patients dosed in phase 2/3 randomized controlled trial of Mesoblast's remestemcel-L for COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Mesoblast Ltd*. 2020 May; 6.
10. Genentech initiates phase III clinical trial of Actemra plus remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *Genentech*. 2020 May; 27.
11. National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China. The diagnosis and treatment guide of COVID-19 pneumonia caused by new coronavirus infection 7th Edition. 2020 Mar; 3.

#### Авторский коллектив:

Авдошина Дарья Дмитриевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail darja\_mikhailovich@mail.ru

Дьячков Андрей Георгиевич — заведующий отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, тел.: 8(812)409-79-62, e-mail cd4@inbox.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail gusevden-70@mail.ru