

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОЛОКИЗУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Гома Т.В.¹,
Калягин А.Н.¹,
Рыжкова О.В.¹,
Соловьева Н.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² АО «Р-Фарм» (119427, г. Москва, Ленинский пр-т, 111, корп. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Гома Татьяна Владимировна,
e-mail: tanyagoma@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. При COVID-19 происходит активизация выработки провоспалительных цитокинов, одним из которых является интерлейкин 6 (ИЛ-6). Использование препарата олокизумаб, ингибирующего данный цитокин, патогенетически обосновано.

Цель исследования. Изучить в реальной клинической практике эффективность и безопасность применения ингибитора ИЛ-6 (олокизумаба) у пациентов с подтверждённой COVID-19 пневмонией.

Материалы и методы. В первую группу вошёл 41 госпитализированный пациент с подтверждённой COVID-19 пневмонией, получивший в составе комплексной терапии олокизумаб. Контрольную группу составили 66 больных, не получавших терапию ингибитором ИЛ-6. Для анализа использовали клинические (объём поражения лёгких, степень дыхательной недостаточности, индекс массы тела) и лабораторные данные (уровни Т-тропонина, лактата, прокальцитонина, натрийуретического пептида, С-реактивного белка, фибриногена, D-димера, ферритина, скорость оседания эритроцитов, скорость клубочковой фильтрации).

Результаты. Группы не отличались между собой по полу, возрасту, индексу массы тела пациентов, объёму поражения лёгочной ткани и продолжительности госпитализации ($p > 0,05$). Дыхательная недостаточность 2–3-й степени среди пациентов первой группы встречались чаще ($\chi^2 = 6,3; p = 0,010$). Исходные уровни С-реактивного белка (50,9 [34,2; 76,2] и 32,2 [9,9; 69,1] мг/л соответственно; $p = 0,009$) и фибриногена (6,0 [5,3; 6,7] и 5,2 [4,3; 6,2] г/л; $p = 0,005$) у пациентов группы олокизумаба были значительно выше, чем в контрольной группе. Уровни скорости оседания эритроцитов, фибриногена и ферритина, D-димера, зарегистрированные при поступлении пациентов в стационар, статистически значимо не отличались. При выписке скорость оседания эритроцитов у пациентов, получавших олокизумаб, была статистически значимо ниже (9,0 [5,5; 14,5] и 13,0 [7,0; 27,0] мм/ч; $p = 0,018$).

Заключение. Применение олокизумаба при COVID-19 пневмонии продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели (уровни скорости оседания эритроцитов, фибриногена) у более тяжёлых пациентов с выраженными воспалительными изменениями и нарушением функции дыхания.

Ключевые слова: олокизумаб, артлегиа, коронавирусная инфекция, COVID-19, пневмония, интерлейкин-6

Статья поступила: 10.01.2022

Статья принята: 16.09.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Гома Т.В., Калягин А.Н., Рыжкова О.В., Соловьева Н.С. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 86-95. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.9

EFFICACY OF OLOCIZUMAB IN TREATMENT OF COVID-19 PATIENTS

Goma T.V.¹,
Kalyagin A.N.¹,
Ryzhkova O.V.¹,
Soloveva N.S.²

¹ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² R-Pharm JSC (Leninsky ave. 111 build. 1,
Moscow 119427, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatyana V. Goma,
e-mail: tanyagoma@mail.ru

ABSTRACT

Background. Production of pro-inflammatory cytokines including interleukin 6 (IL-6) is activated in COVID-19. Using olokizumab which inhibits IL-6 production in treatment of COVID-19 is pathogenetically justified.

The aim. To study in real clinical practice the efficacy and safety of using the IL-6 inhibitor (olokizumab) in treatment of patients with confirmed COVID-19 pneumonia.

Materials and methods. The first group included 41 hospitalized patients with confirmed COVID-19 pneumonia having complex therapy including olokizumab. The control group consisted of 66 patients with confirmed COVID-19 pneumonia who did not have therapy with IL-6 inhibitor. We analyzed clinical (volume of lung involvement, respiratory failure degree, body mass index) and laboratory data (levels of T-troponin, lactate, procalcitonin, natriuretic peptide, C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, ferritin, erythrocyte sedimentation rate, glomerular filtration rate).

Results. The groups did not differ in gender, age, body mass index of patients, volume of lung tissue injury, and duration of hospitalization ($p > 0.05$). Respiratory failure of 2–3rd degree was more common in patients of the first group ($\chi^2 = 6.3$; $p = 0.010$). The initial levels of C-reactive protein [50.9 [34.2; 76.2] and 32.2 [9.9; 69.1] mg/L respectively; $p = 0.009$) and fibrinogen (6.0 [5.3; 6.7] and 5.2 [4.3; 6.2] g/l respectively; $p = 0.005$) in patients having therapy including olokizumab were significantly higher than in the control group. The levels of erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen and ferritin, D-dimer, detected upon admission of patients to the hospital, didn't have statistically significant differences. At discharge, the erythrocyte sedimentation rate in patients receiving olokizumab was statistically significantly lower (9.0 [5.5; 14.5] and 13.0 [7.0; 27.0] mm/h; $p = 0.018$).

Conclusions. Using olokizumab in the treatment patient with COVID-19 pneumonia has demonstrated a positive effect on clinical and laboratory parameters (erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen level) in patients with pronounced inflammatory changes and respiratory impairment.

Key words: olokizumab, Artelegia, coronavirus infection, COVID-19, pneumonia, interleukin 6

Received: 10.01.2022
Accepted: 16.09.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Goma T.V., Kalyagin A.N., Ryzhkova O.V., Soloveva N.S. Efficacy of olokizumab in treatment of COVID-19 patients. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 86-95. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.9

ВВЕДЕНИЕ

С момента объявления ВОЗ пандемии коронавирусной инфекции в марте 2020 г. и до сегодняшнего дня COVID-19 остаётся актуальной проблемой не только российского, но и мирового здравоохранения. Заболеваемость коронавирусной инфекцией неуклонно растёт [1–3]. На сегодняшний день в мире инфицировано более 220 млн человек, более 4,5 млн человек умерло. Иркутская область стабильно входит в десятку лидеров среди регионов РФ по распространённости COVID-19.

Вирус SARS-CoV-2 – это РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Coronaviridae, роду *Betacoronavirus*. Вирус отнесён ко II группе патогенности и периодически мутирует, что характерно для РНК-содержащих вирусов [1].

Вирус передаётся через воздух, пищевые продукты и контаминированные предметы обихода. Клинические проявления инфекции SARS-CoV-2 многообразны и, кроме вирусной пневмонии, сопровождающейся острым респираторным дистресс-синдромом, включают ещё множество вариантов, в том числе тромбозы и эмболии, поражение пищеварительной системы, сердца, почек, кожи, нервной системы, суставов [3]. Разнообразие клинических вариантов связано с многогранностью патогенетических механизмов коронавирусной инфекции, которые на сегодняшний день являются не до конца изученными. Однако наряду с прямым цитотоксическим действием ведущую роль в патогенезе заболевания играет патологическая активация иммунной системы с развитием гипериммунных реакций и эндотелиальной дисфункции [1–3].

Обнаружено, что при COVID-19 патологически активируется врождённый и приобретённый иммунитет, происходит дисрегуляция выработки цитокинов в сторону увеличения количества «провоспалительных». Даже при лёгких формах инфекции происходят изменения в структуре основных кровяных клеток, указывая на продолжающееся повреждение после острой фазы болезни [2]. Эту особенность частично можно объяснить способностью SARS-CoV-2, в отличие от других коронавирусов, ускользать от противовирусных эффектов эндогенного интерферона [1]. При неспособности организма инактивировать вирус гипериммунная провоспалительная реакция способствует тяжёлому течению заболевания, возникновению осложнений, в том числе «цитокиновому шторму» и диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [4]. При экспериментальном моделировании коронавирусной пневмонии у приматов заболевание было более интенсивным на 3–4-й неделях после заражения SARS-CoV-2. Это объясняется аутоиммунной воспалительной активацией, вызванной распространением эпитопа, связанного с длительным разрушением ткани, что подчёркивает значимость «вирус-независимой» фазы патогенеза заболевания [5].

Одним из «провоспалительных» цитокинов, секретруемых иммунными клетками, является интерлейкин 6 (ИЛ-6). Уровень данного цитокина растёт во вре-

мя заболевания и коррелирует с тяжестью инфекционного процесса, а также с развитием осложнений, в том числе «цитокинового шторма». В настоящее время ИЛ-6 считается одним из лабораторных маркеров активности COVID-19 [1, 5]. Данный цитокин вносит свой вклад в развитие цитокинового шторма при коронавирусной инфекции посредством влияния на функцию Т- и В-лимфоцитов [6–8].

С учётом вышеизложенного оправдано включение в состав патогенетической терапии при COVID-19 препаратов, влияющих на систему цитокинов. Блокаду ИЛ-6 возможно осуществить двумя путями: ингибирование самого ИЛ-6 (олокизумаб) и блокада рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левелимаб) [9].

Препарат олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, непосредственно блокирующее ИЛ-6. Данный препарат не влияет ни на функции других, связанных с ИЛ-6, веществ, ни на сигнальный путь данного цитокина. Первоначально данное лекарство предназначалось для терапии ревматоидного артрита и в июне 2020 г. было включено в состав патогенетической терапии коронавирусной инфекции. Препарат олокизумаб является первым отечественным препаратом, внесённым в рекомендации Минздрава России, и характеризуется по сравнению с препаратами данного класса фармакоэкономической эффективностью [10].

Действие олокизумаба связано со снижением иммунного ответа организма и проявляется в ряде клинических и лабораторных эффектов. У пациентов, получавших олокизумаб при среднетяжёлой пневмонии COVID-19, регистрировались положительные исходы лечения, в том числе купирование гипотермии, улучшение общего самочувствия, уменьшение частоты дыхательной недостаточности. Среди лабораторных маркеров отмечается снижение лейкоцитоза и С-реактивного белка [11, 12]. Олокизумаб не оказывает негативного влияния на структуру клеток крови [13]. Однако несмотря на выявленные положительные стороны использования олокизумаба, ряд авторов считают нецелесообразным рутинную терапию ингибиторами ИЛ-6 при COVID-19 [14]. Существенным недостатком данной терапии является риск развития инфекционных заболеваний, а также не до конца изученный профиль безопасности препарата. Немаловажным моментом является то, что на сегодняшний день недостаточно убедительных данных о клинической эффективности препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19. Бесспорно, негативные эффекты, выявленные в ревматологической практике, являются существенным ограничением применения препарата, в том числе и при COVID-19, однако генез этих явлений дискуссионен.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить в реальной клинической практике эффективность и безопасность применения ингибитора ИЛ-6 (олокизумаба) у пациентов с подтверждённой COVID-19 пневмонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России проведено одноцентровое ретроспективное обсервационное когортное исследование. Проанализирована 41 медицинская карта стационарных пациентов в возрасте более 18 лет с подтверждённой инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), осложнённой интерстициальной пневмонией. Все больные, согласно критериям действующих временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», получали в составе комплексной терапии препарат Артлегиа® (олокизумаб) 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно.

Первую группу составили 27 (65,9 %) мужчин и 14 (34,1 %) женщин. Средний возраст составил 62,0 [51,0; 67,0] года. Введение олокизумаба было осуществлено на 2,0 [2,0; 4,0] день госпитализации.

Контрольную группу составили 66 госпитализированных больных с подтверждённой коронавирусной инфекцией и интерстициальной пневмонией, получавшие комплексную терапию, согласно критериям действующих временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», без применения ингибитора ИЛ-6. Среди них был 41 (62,1 %) мужчина и 25 (37,9 %) женщины; средний возраст составил 59,5 [45,0; 69,0] лет.

Группа сравнения и контрольная группа не отличались между собой по полу и возрасту пациентов ($p > 0,05$).

К критериям исключения из исследования относили: возраст младше 18 лет и старше 75 лет; беременность и период грудного вскармливания; декомпенсацию цереброваскулярных, сердечно-сосудистых, почечных, печёночных заболеваний; наличие злокачественного онкологического заболевания, активного другого инфекционного заболевания (в том числе туберкулёза); приём системной глюкокортикостероидной или иммуносупрессивной терапии; наличие аллергических реакции к компонентам лекарственной терапии.

Для анализа использовали следующие данные: возраст, пол, объём поражения лёгких (по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)), степень дыхательной недостаточности (оценивалась по данным пульсоксиметрии), индекс массы тела (ИМТ), исходные уровни Т-тропонина, лактата, прокальцитонина, натрийуретического пептида (NT-proBNP), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по методу CKD-EPI. Изучена динамика показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, Д-димера, ферритина исходно, через сутки после введения препарата и при выписке из стационара, длительность госпитализации и развитие нежелательных явлений на фоне введения олокизумаба.

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические

принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», одобрено заключением Этического комитета ИГМУ (протокол № 4 от 19.11.2021). Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на использование их обезличенных данных из реальной клинической практики для научного анализа.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), MS Excel (Microsoft Corp., США). Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: n – объём анализируемой подгруппы; p – достигнутый уровень статистической значимости. Проверка нормальности распределения производилась с помощью метода Шапиро – Уилка. Средние значения количественных признаков описывались в тексте медианой (Me) и межквартильными интервалами, относительные величины – процентными долями.

При сравнении количественных признаков независимых групп использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. При анализе таблиц сопряжённости оценивались значения хи-квадрата (χ^2) по Пирсону, достигнутый уровень значимости. Сравнение двух связанных групп осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений; трёх связанных групп – с использованием рангового дисперсионного анализа по Фридмену с вычислением коэффициента конкордации Кендалла. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность госпитализации в группах больных не отличались. Данный параметр у пациентов, получающих олокизумаб, составил 14,0 [12,0; 16,0] дней, в контрольной группе – 13,0 [11,0; 15,0] дней ($p > 0,05$).

ИМТ во всех группах был выше нормы и составил 29,6 [26,3; 33,9] кг/м² в первой группе и 30,6 [27,0; 32,8] кг/м² – в контрольной ($p > 0,05$).

При анализе тяжести заболевания выяснилось, что в группе, получавшей олокизумаб, поражение лёгких менее 25 % (МСКТ 1) зарегистрировано у 4 (9,8 %), 25–50 % (МСКТ 2) – у 30 (73,2 %), 50–75 % (МСКТ 3) – у 6 (14,6 %), более 75 % (МСКТ 4) – у 1 (2,4 %) пациента. В группе контроля большинство пациентов (30–45,4 %) имели стадию МСКТ 2, 27 (41,0 %) – стадию МСКТ 1, 9 (13,6 %) – стадию МСКТ 3. Статистически значимых различий по объёму поражения лёгочной ткани у пациентов с COVID-19 в исследуемых группах не обнаружено ($p > 0,05$).

Однако нарушение функции газообмена среди пациентов первой группы встречались чаще, чем в группе сравнения. Так, отсутствие дыхательной недостаточности (ДН) и ДН 1-й степени зарегистрированы у 27 (65,9 %) пациентов; ДН 2-й и 3-й степеней – у 14 (34,1 %). Среди пациентов, не получающих олоки-

зумаб, отсутствие ДН и ДН 1-й степени диагностировано у 57 (45,5 %), ДН 1-й степени – у 27 (86,4 %), ДН 2-й и 3-й степеней – у 9 (13,6 %), ДН 3-й степени – у 2 (3,0 %). Структура пациентов исследуемой и контрольной групп по степени ДН представлена на рисунке 1. Таким образом, у пациентов первой группы ДН 2–3-й степени встречалась чаще, чем у больных, не получавших олокизумаб ($\chi^2 = 6,3; p = 0,01$).

При анализе уровней различных показателей в общей группе обследованных пациентов с COVID-19 в зависимости от степени дыхательной недостаточности выявлены статистически значимые различия (табл. 1).

Таким образом, у пациентов с COVID-19 пневмонией нарушение функции газообмена связано с выраженными воспалительными изменениями. Медиана уровня D-димера при поступлении была максимальной в группе с дыхательной недостаточностью, медианы же уровня D-димера при выписке из стационара во всех группах идентичны, хотя имеются статистически значимые различия этих показателей.

При изучении воспалительных показателей в исследуемых группах выявлено, что исходный уровень СРБ и фибриногена у пациентов группы олокизумаба

был значительно выше, чем в контрольной группе, тогда как показатели СОЭ и ферритина, зарегистрированные при поступлении пациентов в стационар, статистически значимо не отличались. При выписке уровень СОЭ у пациентов, получавших олокизумаб, был существенно ниже, чем у пациентов группы сравнения (табл. 2).

При анализе таблицы видно, что медиана уровня ферритина у пациентов, получающих олокизумаб, при поступлении в стационар и при выписке, была немного выше, чем в контрольной группе, но различия статистически не значимы ($p > 0,05$). На фоне терапии олокизумабом уровень ферритина повышался ($p = 0,02$).

Для оценки коагуляционных нарушений был исследован уровень D-димера. Так, у пациентов контрольной группы медиана данного показателя составила 0,6 мкг/мл (норма – до 0,5 мкг/мл), у пациентов группы олокизумаба – 0,4 мкг/мл; данные различия статистически значимо не отличались.

Также не зарегистрировано отличий между исследуемыми группами по уровню лактата, прокальцитонина, NT-proBNP, трансаминаз и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Однако уровень Т-тропонина у пациентов

	1-я группа, %	2-я группа, %	
ДН0	4,9	45,5	40,6
ДН1	6,1	40,9	34,8
ДН2	26,8	10,6	-16,2
ДН3	7,3	3,0	-4,3

РИС. 1.

Структура пациентов с COVID-19 в зависимости от степени дыхательной недостаточности

ИЗМЕНЕНИЯ

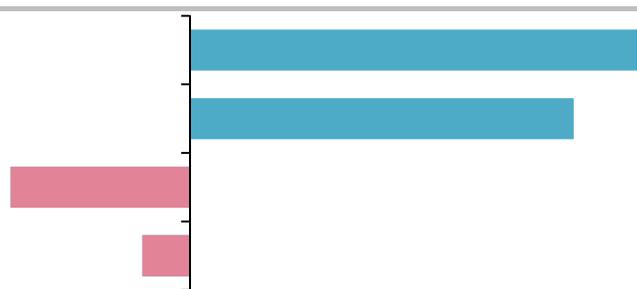


FIG. 1.

Structure of patients with COVID-19 depending on the degree of respiratory failure

ТАБЛИЦА 1

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТРАЖАЮЩИХ СТЕПЕНЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА, У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Показатели	ДН 0	ДН 1	ДН 2	ДН 3	p
СОЭ при поступлении, мм/ч	25,5 [12,0; 35,5]	34,0 [24,0; 52,0]	35,0 [24,0; 60,0]	23,0 [18,0; 38,0]	0,012
СРБ при поступлении, мг/л	17,6 [7,6; 43,6]	47,0 [28,9; 76,3]	47,1 [33,0; 100,8]	54,8 [46,0; 88,0]	0,007
Фибриноген при поступлении, г/л	4,7 [4,0; 5,9]	5,7 [4,8; 6,6]	6,2 [5,4; 7,0]	6,0 [3,8; 6,3]	0,016
D-димер при поступлении, мкг/мл	0,5 [0,3; 1,0]	0,7 [0,4; 1,3]	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,4; 0,9]	0,040
D-димер при выписке, мкг/мл	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,1; 0,3]	0,034
Прокальцитонин, нг/мл	0,051 [0,031; 0,078]	0,070 [0,044; 0,151]	0,069 [0,051; 0,164]	0,099 [0,080; 0,100]	0,013
Продолжительность госпитализации, сут.	12,0 [10,0; 13,5]	14,0 [12,0; 15,5]	16,5 [15,0; 19,0]	18,0 [14,0; 19,0]	< 0,001

TABLE 1

DYNAMICS OF THE MAIN INDICATORS OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN COVID-19 PATIENTS DEPENDING ON THE DEGREE OF RESPIRATORY FAILURE

исследуемой группы был больше и составил 9,9 нг/л, что, возможно, говорит о более выраженном поражении сердечно-сосудистой системы у пациентов группы олокизумаба. Также обращает на себя внимание снижение показателя СКФ у пациентов первой группы, отражающее более выраженное поражение почек (табл. 3).

При корреляционном анализе в общей группе пациентов выявлены отрицательные связи средней силы между возрастом пациентов и уровнем СКФ ($r = -0,57; p < 0,001$). Пациенты старших возрастных групп имели больший уровень СОЭ при выписке ($r = 0,22; p = 0,02$), D-димера при поступлении ($r = 0,34; p < 0,001$), Т-тропонина ($r = 0,33; p = 0,001$) и больший уровень ала-

нинаминотрансферазы ($r = -0,35; p < 0,001$). Пациенты с более высоким уровнем СРБ дольше находились в стационаре ($r = 0,22; p = 0,02$).

Также обнаружено, что тем старше были пациенты, получающие олокизумаб, тем позже им вводился данный препарат ($r = 0,37; p = 0,02$).

Сильные корреляционные связи выявлены между уровнем СРБ и фибриногена при поступлении в стационар ($r = 0,72; p < 0,001$) и слабые между этими показателями при выписке ($r = 0,42; p < 0,001$). Умеренные положительные корреляционные связи в общей группе пациентов выявлены между исходными уровнями СОЭ и СРБ ($r = 0,59; p < 0,001$), фибриногена ($r = 0,57; p < 0,001$).

ТАБЛИЦА 2
ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ПОЛУЧАВШИХ
ОЛОКИЗУМАБ, И ПАЦИЕНТОВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 2
DYNAMICS OF LABORATORY PARAMETERS IN COVID-19
PATIENTS TREATED WITH OLOKIZUMAB AND PATIENTS
OF THE CONTROL GROUP

Показатели	Группа сравнения (n = 41)	Контрольная группа (n = 66)	p
СОЭ исходно, мм/ч	31,0 [23,0; 57,0]	30,0 [17,0; 46,0]	> 0,05
СОЭ при выписке, мм/ч	9,0 [5,5; 14,5]	13,0 [7,0; 27,0]	0,018
СРБ исходно, мг/л	50,9 [34,2; 76,2]	32,2 [9,9; 69,1]	0,009
СРБ при выписке, мг/л	3,2 [1,2; 6,3]	2,6 [1,5; 5,6]	> 0,05
Фибриноген исходно, г/л	6,0 [5,3; 6,7]	5,2 [4,3; 6,2]	0,005
Фибриноген при выписке, г/л	3,6 [3,0; 3,9]	3,6 [2,9; 4,5]	> 0,05
Ферритин исходно, нг/мл	623,6 [342,0; 1041,0]	535,1 [298,0; 940,1]	> 0,05
Ферритин при выписке, нг/мл	692,8 [333,0; 1044,0]	481,0 [315,6; 768,2]	> 0,05

Примечание. Значение p представлено в таблице между группой сравнения и контрольной группой.

ТАБЛИЦА 3
НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ПОЛУЧАВШИХ
ОЛОКИЗУМАБ, И ПАЦИЕНТОВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 3
BIOCHEMICAL PARAMETERS IN COVID-19 PATIENTS
TREATED WITH OLOKIZUMAB AND PATIENTS
OF THE CONTROL GROUP

Показатели	Группа сравнения (n = 41)	Контрольная группа (n = 66)	p
D-димер исходно, мкг/мл	0,4 [0,3; 1,1]	0,6 [0,3; 1,0]	> 0,05
D-димер при выписке, мкг/мл	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,3; 0,4]	> 0,05
T-тропонин, нг/л	9,9 [4,8; 14,1]	3,4 [0; 9,2]	0,003
Лактат, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,7]	2,0 [1,1; 2,4]	> 0,05
Прокальцитонин, нг/мл	0,08 [0,05; 0,10]	0,06 [0,04; 0,10]	> 0,05
АсАТ, Е/л	39,8 [24,7; 73,5]	31,9 [24,4; 61,6]	> 0,05
АлАТ, Е/л	38,7 [23,5; 63,2]	35,4 [18,1; 83,5]	> 0,05
ЛДГ, Е/л	546,5 [452,0; 693,0]	522,0 [418,5; 702,5]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	130,6 [120,0; 197,3]	119,0 [96,1; 186,0]	> 0,05
СКФ, мл/мин	87,0 [66,0; 98,0]	94,0 [84,0; 104,0]	0,4

Примечание. АсАТ – аспаратаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза.

Слабые корреляционные связи между обнаружены между исходным уровнем СОЭ и фибриногеном при выписке ($r = 0,22; p = 0,03$). Статистически значимо уровень СОЭ при выписке связан с уровнем фибриногена ($r = 0,39; p < 0,001$), уровнем СРБ при выписке ($r = 0,23; p = 0,02$), исходной величиной D-димера ($r = 0,27; p = 0,005$). СРБ при поступлении коррелировал с исходным уровнем D-димера ($r = 0,27; p = 0,005$), уровнем ферритина ($r = 0,28; p = 0,007$), фибриногеном при выписке ($r = 0,28; p = 0,007$).

Уровень D-димера при выписке был выше у больных COVID-19 с исходно бóльшим уровнем Т-тропонина ($r = 0,25; p = 0,01$). Статистически значимые связи обнаружены между уровнями лактата при поступлении и фибриногена при выписке ($r = 0,31; p = 0,01$).

Уровень прокальцитонина при поступлении коррелировал с исходным СОЭ ($r = 0,36; p < 0,001$), СРБ ($r = 0,43; p < 0,001$), фибриногена ($r = 0,41; p < 0,001$), D-димера ($r = 0,25; p = 0,01$), показателями ферритина при поступлении ($r = 0,36; p < 0,001$) и при выписке из стационара ($r = 0,33; p = 0,006$). Слабые корреляционные связи выявлены между показателями ЛДГ и СОЭ ($r = 0,42; p < 0,001$), фибриногеном ($r = 0,30; p = 0,002$), D-димером ($r = 0,36; p < 0,001$), ферритином ($r = 0,38; p < 0,001$) при поступлении в стационар.

На фоне терапии олокизумабом у всех пациентов наблюдалась положительная динамика общего самочувствия и исчезновение лихорадки.

Для изучения динамики основных лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 пневмонией на фоне введения олокизумаба были проанализированы уровни СОЭ, СРБ, фибриногена, D-димера при поступлении в стационар, через сутки после введения олокизумаба и при выписке.

На фоне лечения олокизумабом отмечается положительная динамика уровней СОЭ и фибриногена; показатели СРБ и D-димера через сутки после введения олокизумаба были несколько выше, чем перед введением

препарата. При выписке пациентов из стационара отмечается нормализация данных показателей, однако различия статистически не значимы (рис. 2).

Нежелательные явления на фоне введения олокизумаба не зарегистрированы. Все пациенты были выписаны с улучшением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространённость и многообразие клинических проявлений инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, связаны не только с прямым действием вируса на клетки-мишени, но и со способностью активировать иммунные реакции организма. Обнаружено, что при любых формах COVID-19 независимо от тяжести происходят изменения в подгруппах циркулирующих лейкоцитов. Эти изменения приводят к дисрегуляции выработки циркулирующих хемокинов и цитокинов в сторону повышенной выработки «провоспалительных» медиаторов [2, 5, 6]. Способность вируса ускользать от противовирусных агентов объясняет персистенцию инфекции. Однако возникновение осложнений – как ранних, так и поздних, неблагоприятных исходов заболевания связано с гипериммунными реакциями, проявляющимися чрезмерной выработкой «провоспалительных» цитокинов [4, 5].

ИЛ-6 является одним из плейотропных «провоспалительных» цитокинов, увеличение выработки которого связано с активностью воспаления при COVID-19 [1, 5]. Многообразие эффектов ИЛ-6 заключается в активации процессов как приобретённого, так и врождённого иммунитета. Поэтому применение таргетной терапии интерлейкина 6 является перспективным [9].

Препарат олокизумаб представляет собой антитела, непосредственно блокирующие данный цитокин. Олокизумаб активно используется в терапии ревматологических заболеваний, а с 2020 г. включён в перечень пре-

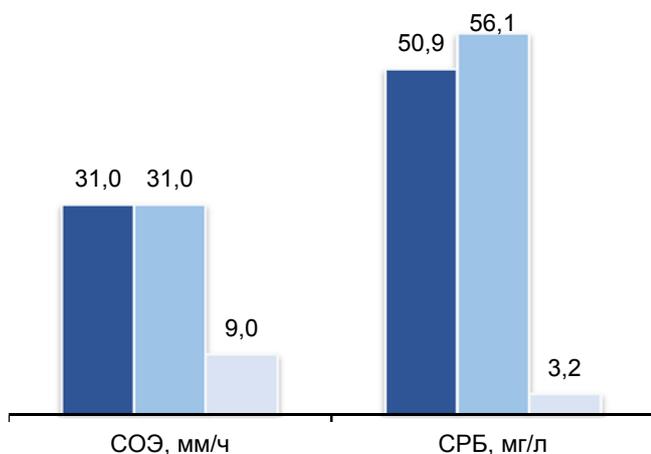


РИС. 2.

Динамика показателей СОЭ, СРБ, фибриногена и D-димера исходно, через сутки введения олокизумаба и при выписке из стационара

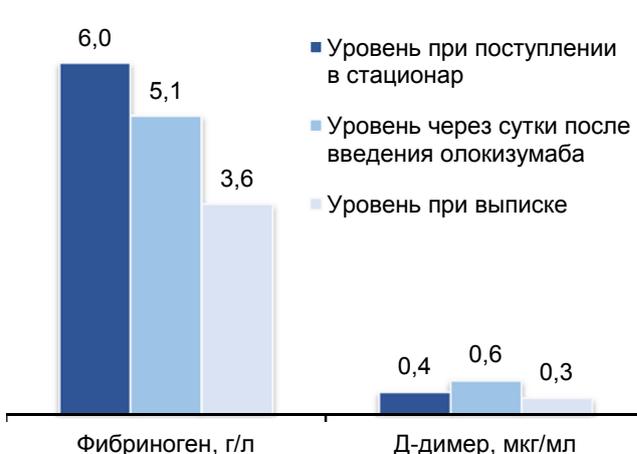


FIG. 2.

Dynamics of ESR, CRP, fibrinogen and D-dimer at baseline, in a day after olokizumab administration and at discharge

паратов для лечения COVID-19. Применение предупреждающей противовоспалительной терапии с блокадой интерлейкина 6 при коронавирусной инфекции имеет как краткосрочную, связанную с профилактикой и лечением непосредственного заболевания и его осложнений, так и долгосрочную перспективу. Применение данного препарата фармакоэкономически эффективно [9, 10].

Опыт применения препарата олокизумаб в ревматологии обозначил ряд побочных эффектов терапии, среди которых значимую роль играют увеличение риска инфекционных заболеваний, лейко- и нейтропения, ухудшение функции печени, аллергические реакции. С этим, вероятно, связано мнение ряда авторов о целесообразности рутинной терапии ингибиторами ИЛ-6 при COVID-19 [12]. Существенным ограничением использования препарата является отсутствие убедительных данных о его эффективности и безопасности при различных формах коронавирусной инфекции.

С целью изучения в реальной клинической практике эффективности и безопасности применения ингибитора ИЛ-6 (олокизумаба) у пациентов с подтверждённой COVID-19 пневмонией, было проанализировано 41 медицинская карта стационарных пациентов в возрасте более 18 лет с подтверждённой инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), осложнённой интерстициальной пневмонией. Всем больным в составе комплексной терапии был назначен препарат олокизумаб 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно. Контрольная группа (66 пациентов с COVID-19 пневмонией) была сопоставима с группой исследования по полу, возрасту пациентов, продолжительности госпитализации и объёму поражения лёгочной ткани по данным МСКТ. Нежелательные явления на фоне введения олокизумаба в ходе исследования не зарегистрированы, все пациенты выписаны с улучшением.

Уменьшение активности иммунного ответа организма при применении олокизумаба проявляется в ряде клинических эффектов, среди которых уменьшение частоты дыхательной недостаточности, большая частота положительных исходов лечения [11]. В нашем исследовании дыхательная недостаточность 2-й и 3-й степеней по данным пульсоксиметрии встречалась чаще в группе, получавшей олокизумаб, чем в группе контроля. У пациентов с COVID-19 пневмонией общей группы в зависимости от степени дыхательной недостаточности отмечался рост уровней воспалительных показателей, D-димера и большая продолжительность госпитализации. При анализе уровней основных воспалительных показателей выявлено повышение исходного уровня С-реактивного белка и фибриногена у пациентов группы олокизумаба.

Ряд авторов на фоне терапии олокизумабом отмечают снижение лейкоцитоза, уровней СОЭ и СРБ [10–12]. В нашем исследовании уровень СОЭ при выписке у пациентов, получавших олокизумаб, был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы сравнения, хотя исходный уровень данного показателя не отличался. Уровень ферритина у пациентов обеих групп был одинаковым, однако на фоне терапии олокизумабом отмечается рост данного показателя.

Отсутствие отличий между группами по уровню трансаминаз и ЛДГ показывает отсутствие негативного влияния препарата на функцию печени.

Повышение Т-тропонина и снижение скорости клубочковой фильтрации у пациентов группы олокизумаба, вероятно, связано с негативным влиянием COVID-19 на функции сердечно-сосудистой и выделительной систем и указывает на выраженную провоспалительную активацию у пациентов данной группы. Гипериммунную реакцию у пациентов группы исследования подтверждают связи между основными показателями воспаления, выявленные при корреляционном анализе.

На фоне терапии олокизумабом отмечается существенное снижение уровней СОЭ и фибриногена через сутки после введения препарата и при выписке. Медиана уровней СРБ и D-димера через сутки после введения олокизумаба была несколько выше, чем перед введением; медиана СОЭ осталась без изменений, что, вероятно, свидетельствует о выраженной активации воспалительного процесса.

Отсутствие нежелательных явлений на фоне терапии, положительные клинические эффекты, одинаковая частота госпитализации у пациентов в группе терапии олокизумабом с более выраженными нарушениями функции газообмена и, соответственно, с более выраженными воспалительными и коагуляционными нарушениями доказывают положительное влияние препарата на исходы лечения. Ограничением данного исследования является его небольшая продолжительность. На фоне лечения олокизумабом у пациентов с COVID-19 повышается уровень ферритина, а также выявлены несущественные различия по ряду показателей между группами исследования, что требует проведения дальнейших проспективных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение олокизумаба при новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнённой пневмонией, продемонстрировало положительное влияние на клинические (улучшение общего самочувствия, нормализации температуры тела) и лабораторные показатели (уровни СОЭ, СРБ, фибриногена, D-димера) у более тяжёлых пациентов с выраженными воспалительными изменениями и нарушением функции дыхания, что показывает существенное положительное влияние ингибитора ИЛ-6 на подавление системной воспалительной реакции. Раннее введение олокизумаба в составе комплексной терапии коронавирусной инфекции способствует сокращению сроков госпитализации. Повышение уровня ферритина у пациентов с COVID-19 пневмонией, получивших в составе комплексной терапии препарат олокизумаб, а также несущественные различия, выявленные по ряду показателей между группами исследования, требуют проведения дальнейших про-

спективных исследований с изучением отдалённых исходов терапии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441
- Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *MAbs.* 2021; 13(1): 1860476. doi: 10.1080/19420862.2020.1860476
- Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(4): 2630. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630
- Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *J Immunol.* 2020; 205(1): 12-19. doi: 10.4049/jimmunol.2000413
- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings M, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 4704. doi: 10.1038/s41467-020-18450-4
- Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75(7): 1564–1581. doi: 10.1111/all.14364
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368(6490): 473-474. doi: 10.1126/science.abb8925
- Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2283-2285. doi: 10.1002/jmv.25948
- Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(3): 245-261. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
- Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А. Оценка экономического эффекта применения биологической терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием цитокинового шторма. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13(4): 377-387. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.076
- Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В., Кушнир И.Н., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Эффективность таргетной терапии ингибитором ил-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020; 5(4): 8-13. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13
- Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В., Слепцова С.С., Стребкова Е.А., Худякова Е.А., и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92(12): 148-154. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522

- Buryachkovskaya L, Lomakin N, Melkumyants A, Docenko J, Serebruanov V. Impact of olokizumab on platelets, leukocytes and erythrocytes during mild COVID-19. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 22(3): 549-551. doi: 10.31083/j.rcm2203065
- Цветов В.М., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Целесообразность рутинного применения препарата олокизумаб при COVID-19. *Качественная клиническая практика.* 2020; (45): 68-70. doi: 10.37489/2588-0519-2020-54-68-70

REFERENCES

- García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441
- Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *MAbs.* 2021; 13(1): 1860476. doi: 10.1080/19420862.2020.1860476
- Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, Kotovskaya YuV, Kravchuk YuA, Ped VI, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19(4): 2630. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630
- Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *J Immunol.* 2020; 205(1): 12-19. doi: 10.4049/jimmunol.2000413
- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings M, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 4704. doi: 10.1038/s41467-020-18450-4
- Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75(7): 1564–1581. doi: 10.1111/all.14364
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368(6490): 473-474. doi: 10.1126/science.abb8925
- Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2283-2285. doi: 10.1002/jmv.25948
- Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(3): 245-261. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
- Frolov MYu, Salasyuk AS, Rogov VA. Evaluation of the economic effect of biological therapy in patients with severe COVID-19 and cytokine storm. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13(4): 377-387. (In Russ.). doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.076
- Ganyukova NG, Likstanov MI, Kosinova MV, Kushnir IN, Moses VG, Moses KB. Efficiency of IL-6 inhibitor (olokizumab) in suppressing inflammation in patients with moderate COVID-19 pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020; 5(4): 8-13. (In Russ.). doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13
- Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Sleptsova SS, Strebkova EA, Khudyakova EA, et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020; 92(12): 148-154. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522

13. Buryachkovskaya L, Lomakin N, Melkumyants A, Docenko J, Serebruany V. Impact of olokizumab on platelets, leukocytes and erythrocytes during mild COVID-19. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 22(3): 549-551. doi: 10.31083/j.rcm2203065

14. Tsvetov VM, Matveev AV, Sychev DA. Rationality of routine clinical use of olokizumab in COVID-19. *Good Clinical Practice.* 2020; (45): 68-70. (In Russ.). doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-68-70

Сведения об авторах

Гома Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tanyagoma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3441-3498>

Калягин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: akalagin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Рыжкова Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ovrizkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2971-2119>

Соловьева Наталья Сергеевна – медицинский советник, АО «Р-Фарм», e-mail: ns.soloveva@rpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0619-5710>

Information about the authors

Tatyana V. Goma – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University, e-mail: tanyagoma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3441-3498>

Alexey N. Kalyagin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: akalagin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Olga V. Ryzhkova – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University, e-mail: ovrizkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2971-2119>

Natalia S. Solovieva – Medical Adviser, R-Pharm JSC, e-mail: ns.soloveva@rpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0619-5710>