

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>  
УДК 616.9+578.834.1]-06-085.275.2



# Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении синдрома выброса цитокинов, вызванного COVID-19

Р.В. Масленников, Е.В. Васильева\*, М.Л. Чипурик, П.А. Семикова, В.В. Семенец, Т.А. Русскова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель исследования.** Синдром выброса цитокинов (СВЦ) является опасным осложнением новой корона-вирусной инфекции (COVID-19). Целью исследования было сравнить эффективность сарилумаба (группа «SAR») и тоцилизумаба (группа «ТОС») в лечении этого осложнения COVID-19.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены пациенты с COVID-19, имевшие содержание С-реактивного белка (СРБ) в крови > 60 мг/л.

**Результаты.** В группу «SAR» были включены 24 пациента, в группу «ТОС» — 27 пациентов. Кроме того, 47 пациентов с СВЦ не получали антицитокиновой терапии (группа «CON»). Смертность в группах «SAR» и «ТОС» была ниже, чем в группе «CON» (12,5 и 14,8 % vs. 31,9 %;  $p = 0,021$  и  $p = 0,031$ ), без значимых различий между группами «SAR» и «ТОС» ( $p = 0,389$ ). Пациенты группы «SAR», в отличие от пациентов группы «ТОС», реже нуждались в госпитализации в отделение реанимации, чем пациенты группы «CON» (16,7 и 25,9 % vs. 46,3 %;  $p = 0,013$  и  $p = 0,077$ ). Через 7–10 дней после введения тоцилизумаба/сарилумаба значимое увеличение насыщения артериальной крови кислородом наблюдалось у пациентов в группах «SAR» и «ТОС» ( $p = 0,001$  и  $p = 0,004$ ; больше в группе «SAR»,  $p = 0,022$ ), но не за тот же период в группе «CON» ( $p = 0,764$ ). Снижение уровня СРБ через 7–10 дней после введения препарата было больше в группах «SAR» и «ТОС», чем в группе «CON» ( $p = 0,016$  и  $p < 0,011$ ), без значимых различий между группами «SAR» и «ТОС» ( $p = 0,236$ ).

**Вывод.** Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении СВЦ при COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирус, синдром выброса цитокинов, интерлейкин-6, тоцилизумаб, сарилумаб, цитокиновый шторм

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Масленников Р.В., Васильева Е.В., Чипурик М.Л., Семикова П.А., Семенец В.В., Русскова Т.А., Ивашкин В.Т. Сарилумаб не уступает тоцилизумабу в лечении синдрома выброса цитокинов, вызванного COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(5):54–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>

## Sarilumab is not Inferior to Tocilizumab in the Treatment of Cytokine Release Syndrome in COVID-19

Roman V. Maslennikov, Ekaterina V. Vasilieva\*, Maxim L. Chipurik, Polina A. Semikova, Viktoria V. Semenets, Tatyana A. Russkova, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** Cytokine release syndrome (CRS) is a dangerous complication of the new coronavirus infection (COVID-19). The study aimed to compare sarilumab (SAR group) with tocilizumab (TOC group) and patients without anticytokine treatment (CON group) in treatment of CRS in COVID-19.

**Materials and methods.** The retrospective real-life study included COVID-19 patients with C-reactive protein (CRP) level > 60 mg/L.

**Results.** We enrolled 24 patients in SAR group, 27 patients in TOC group and 47 patients in CON group. Mortality was lower in SAR and TOC groups than in CON group (12.5 and 14.8 % vs. 31.9 %;  $p = 0.021$  and  $p = 0.031$ ) with no difference between SAR and TOC groups ( $p = 0.389$ ). SAR patients unlike TOC patients required intensive care unit admission less frequently than CON patients (16.7 and 25.9 % vs. 46.3 %;  $p = 0.013$  and  $p = 0.077$ ). An increase in oxygen saturation was observed in SAR and TOC groups ( $p = 0.001$  and  $p = 0.004$ ; greater in SAR group,  $p = 0.022$ ), but not in CON group ( $p = 0.764$ ) in 7–10 days after administration of these drugs. The decrease in CRP level was greater in SAR and TOC groups than in CON group ( $p = 0.016$  and  $p < 0.011$ ), with no difference between SAR and TOC groups ( $p = 0.236$ ).

**Conclusion.** Sarilumab is not inferior to tocilizumab in COVID-19.

**Keywords:** coronavirus, cytokine release syndrome, interleukin-6, tocilizumab, sarilumab

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Maslennikov R.V., Vasilieva E.V., Chipurik M.L., Semikova P.A., Semenets V.V., Russkova T.A., Ivashkin V.T. Sarilumab is not inferior to Tocilizumab in the Treatment of Cytokine Release Syndrome in COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(5):54–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-5-54-64>

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала вызовом для мирового здравоохранения. Она может приводить к развитию множества осложнений, среди которых одним из самых опасных является синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), известный также как «цитокиновый шторм» [1–3]. Основная роль в его развитии, как считают, принадлежит интерлейкину-6 (ИЛ-6) [2, 3]. Несколько исследований низкого качества показали эффективность антагониста ИЛ-6, тоцилизумаба, в лечении этого состояния при COVID-19 [4–6]. Полученные результаты послужили основанием для проведения серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), метаанализ которых подтвердил эти выводы [7–11].

Сарилумаб представляет собой другое моноклональное антитело против рецепторов ИЛ-6 [12], эффективность которого в лечении COVID-19 остается значительно менее изученной. Потенциальный эффект этого препарата был получен в результате проведения нескольких неконтролируемых исследований [13–15]. Крупное РКИ показало, что сарилумаб не влияет на прогноз больных COVID-19 с тяжелой пневмонией, которые требовали кислородной поддержки или искусственной вентиляции легких [16]. Однако основной точкой приложения данного препарата является не пневмония или дыхательная недостаточность, а «цитокиновый шторм», что может объяснить отрицательные результаты этого РКИ. Было заявлено несколько других РКИ сарилумаба, но среди них нет ни одного, которое бы сравнивало тоцилизумаб и сарилумаб [17].

Таким образом, эффективность сарилумаба в лечении COVID-19 остается недостаточно изученной, в частности, отсутствуют работы, сравнивающие его эффект с эффектом такого образцового антицитокинового препарата, как тоцилизумаб. Сравнение этих препаратов в лечении СВЦ при COVID-19 являлось целью нашего исследования.

## Материалы и методы

Мы провели открытое контролируемое ретроспективное исследование. Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие для применения антицитокиновых препаратов off-label. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в Клинику внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета в период с апреля по июль 2020 г. с СВЦ, вызванным COVID-19, диагноз которого был установлен на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения [18].

К сожалению, в настоящее время отсутствуют общепризнанные критерии СВЦ при COVID-19. Согласно российским методическим рекомендациям по лечению COVID-19 [19], одним из основных показаний для назначения антицитокиновых препаратов при COVID-19 является уровень С-реактивного белка в крови (СРБ) выше 60 мг/л.

Таким образом, критериями включения в наше исследование были:

- возраст пациента старше 18 лет;
- лабораторно подтвержденный COVID-19 (положительный результат ПЦР назофарингеального мазка) или лабораторно неподтвержденный COVID-19 (отрицательный результат ПЦР назофарингеального мазка при наличии комплекса клинических, лучевых и эпидемиологических данных, делающих этот диагноз высоковероятным) [18, 19];
- отсутствие беременности;
- подписанное информированное согласие на применение препаратов off-label;
- уровень СРБ выше 60 мг/л.

Пациенты, которым были назначены антицитокиновые препараты иные, чем сарилумаб и тоцилизумаб, были исключены из исследования.

Пациентам тестируемой группы (группа «SAR») сарилумаб вводился подкожно однократно в дозе 200 мг.

В исследовании было две контрольные группы. В первую (группа «ТОС») были включены пациенты, которые получили тоцилизумаб однократно внутривенно в дозе 8 мг/кг. Вторую (группа «CON») составили те пациенты, которые соответствовали критериям включения, но не получили антицитокинового лечения (рис. 1, табл. 1).

Выбор антицитокинового препарата определялся наличием его в клинике. Если ни одного из препаратов не было в клинике, то пациент относился в группу «CON».

Пациенты во всех трех группах также получали противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную и гормональную терапию в соответствии с показаниями и противопоказаниями (табл. 2).

В качестве первичной контрольной точки рассматривалось выживание или смерть пациента.

**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов, включенных в исследование  
**Table 1.** Basic characteristics of patients included in the study

Характеристика пациентов <i>Patients' characteristics</i>	Группа «SAR» <i>SAR group</i> (n = 24)	Группа «ТОС» <i>TOC group</i> (n = 27)	Группа «CON» <i>CON group</i> (n = 47)	p		
				«SAR» vs. «ТОС»	«SAR» vs. «CON»	«ТОС» vs. «CON»
Возраст, лет <i>Age, years</i>	59 [53–66]	59 [45–66]	62 [54–70]	0,842	0,540	0,100
Мужчины / Женщины, n <i>Male / Female, n</i>	14 / 10	14 / 13	23 / 24	0,642	0,453	0,809
Температура тела при поступлении, °C <i>Body temperature at admission, °C</i>	38,0 [37,4–38,2]	38,0 [37,5–38,5]	37,8 [37,4–38,3]	0,617	0,130	0,152
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></i>	33,4 [29,4–34,7]	30,5 [24,9–32,7]	30,0 [26,4–33,3]	0,229	0,236	0,824
Длительность госпитализации, дни <i>Hospital stay, days</i>	17 [14–21]	20 [17–25]	16 [13–21]	0,154	0,492	0,019
Общая длительность заболевания, дни <i>Total duration of disease, days</i>	25 [22–29]	27 [22–31]	23 [20–29]	0,385	0,470	0,081
Смерть, n <i>Death, n</i>	3 (12,5 %)	4 (14,8 %)	15 (31,9 %)	0,389	0,021	0,039
Госпитализация в ОРИТ, n <i>Admission to ICU, n</i>	4 (16,7 %)	7 (25,9 %)	22 (46,8 %)	0,422	0,013	0,077
Потребность в ИВЛ, n <i>The need for mechanical ventilation, n</i>	3 (12,5 %)	6 (22,2 %)	15 (31,9 %)	0,363	0,075	0,373

Длительность госпитализации, общая длительность заболевания, частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), изменение в значениях основных биомаркеров и респираторной функции в течение 7–10 дней после введения антицитокинового препарата были взяты как вторичные контрольные точки. Также была изучена частота выявления основных побочных эффектов (цитопении, вторичные инфекции, тромбозы, биомаркеры гепатотоксичности).

Значение основных биомаркеров оценивалось дважды: первая точка в группах «SAR» и «ТОС» была за 1–3 дня до введения антицитокинового препарата, а вторая — 7–10 дней после этого. После определения среднего дня госпитализации, в который пациентам из групп «ТОС» и «SAR» вводился антицитокиновый препарат, этот день  $\pm 1$  день использовался как первая точка в группе «CON», а день через 7–10 дней после этого — как вторая точка в этой группе.

Результаты представлены как *медиана [межквартильный размах]*. Исследуемые группы сравнивались между собой методами Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса для непрерывных переменных и с помощью критерия  $\chi^2$  — для категориальных переменных. Тест Вилкоксона использовался для оценки значимости изменений непрерывных переменных. Выживаемость пациентов изучалась с помощью модели Каплана — Мейера и теста Кокса. Значение  $p \leq 0,050$  рассматривалось как критерий значимости. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 («TIBCO Software», США).

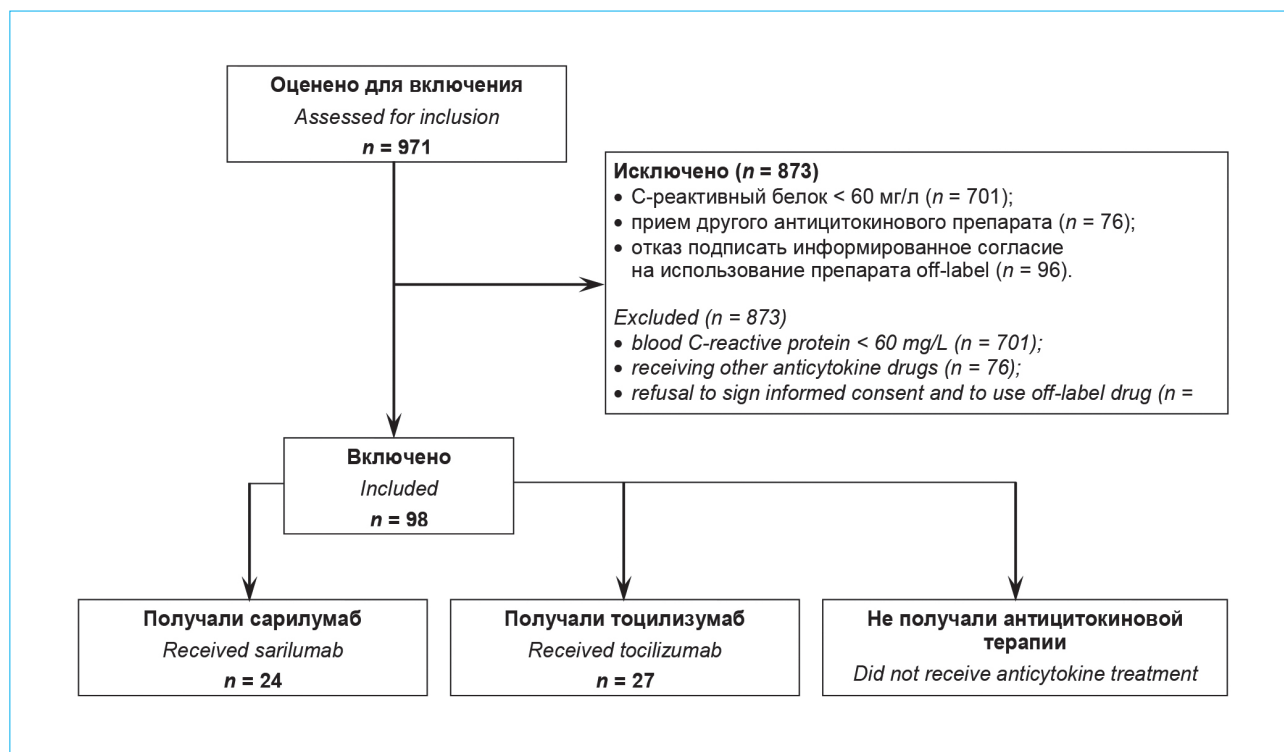
## Результаты

В исследование были включены 24 пациента, получавших сарилумаб (группа «SAR»); 27 пациентов, получавших тоцилизумаб (группа «ТОС»); и 47 пациентов, которые не получали антицитокиновой терапии (группа «CON») (рис. 1). Не было значимой разницы между группами в возрасте

**Таблица 2.** Симптомы, сопутствующие заболевания и применяемые для лечения коронавирусной инфекции препараты у пациентов, получивших сарилумаб (группа «SAR») или тоцилизумаб (группа «TOC»), а также у пациентов, не получавших антицитокиновой терапии (группа «CON»)

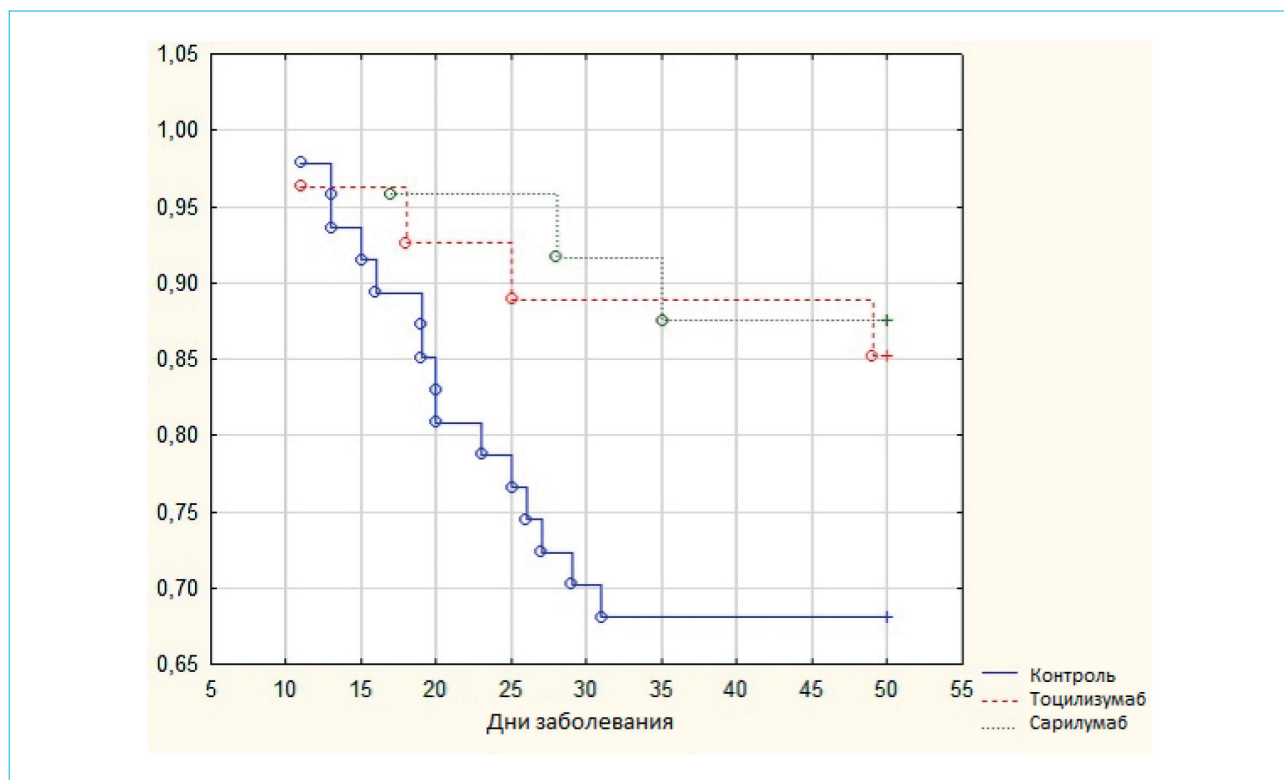
**Table 2.** Symptoms, comorbidities and used drugs in patients who received sarilumab (SAR group), tocilizumab (TOC group) and who did not receive anticytokine treatment (CON group)

Симптомы, <i>n</i> <i>Symptoms, n</i>	Группы пациентов <i>Groups of patients</i>			<i>p</i>	
	«SAR» ( <i>n</i> = 24)	«TOC» ( <i>n</i> = 27)	«CON» ( <i>n</i> = 47)	«SAR» vs. «TOC»	«SAR» vs. «CON»
Лихорадка / <i>Fever</i>	23	26	43	0,932	0,499
Кашель / <i>Cough</i>	14	18	29	0,539	0,784
Насморк / <i>Runny nose</i>	0	2	1	0,174	0,472
Боль в горле / <i>Sore throat</i>	0	1	0	0,341	–
Боль в груди / <i>Chest pain</i>	3	1	1	0,244	0,073
Одышка / <i>Dyspnea</i>	16	15	24	0,417	0,21
Головная боль / <i>Headache</i>	3	4	10	0,811	0,366
Потеря обоняния / <i>Anosmia</i>	1	1	0	0,932	0,159
Потеря вкуса / <i>Ageusia</i>	1	0	0	0,284	–
Слабость / <i>Fatigue</i>	22	26	41	0,483	0,576
Потеря аппетита / <i>Loss of appetite</i>	1	1	2	0,932	0,986
Боль в мышцах / <i>Myalgia</i>	1	0	1	0,284	0,623
Боль в суставах / <i>Arthralgia</i>	0	1	0	0,341	–
Боль в животе / <i>Abdominal pain</i>	0	0	0	–	–
Диарея / <i>Diarrhea</i>	4	3	6	0,565	0,655
Рвота / <i>Vomiting</i>	0	0	0	–	–
<b>Хронические заболевания / <i>Chronic diseases</i></b>					
сердечно-сосудистой системы <i>cardio-vascular system</i>	10	17	21	0,128	0,809
дыхательной системы <i>respiratory system</i>	3	5	4	0,555	0,594
печени / <i>liver</i>	3	3	1	0,878	0,073
почек / <i>kidneys</i>	2	1	3	0,483	0,761
суставов / <i>rheumatic</i>	0	1	2	0,341	0,305
системы крови / <i>blood</i>	1	0	0	0,284	0,159
онкологические / <i>cancer</i>	1	1	2	0,932	0,986
сахарный диабет / <i>diabetes mellitus</i>	7	9	7	0,749	0,153
<b>Препараты / <i>Drugs</i></b>					
дексаметазон / <i>dexamethasone</i>	23	24	43	0,357	0,499
азитромицин / <i>azithromycin</i>	14	17	35	0,735	0,164
моксифлоксацин / <i>moxifloxacin</i>	6	3	9	0,194	0,568
левофлоксацин / <i>levofloxacin</i>	6	13	16	0,088	0,436
амоксциллин/клавулат <i>amoxicillin/clavulanate</i>	3	4	5	0,811	0,815
меропенем / <i>meropenem</i>	5	11	10	0,126	0,966
цефтриаксон / <i>ceftriaxone</i>	11	16	24	0,338	0,677
кларитромицин / <i>clarithromycin</i>	0	1	1	0,341	0,472
гидроксихлорохин <i>hydroxychloroquine</i>	19	20	30	0,669	0,186
эноксапарин / <i>enoxaparin</i>	21	25	39	0,542	0,619



**Рисунок 1.** Блок-схема разделения пациентов, включенных в исследование, по группам

**Figure 1.** Flow chart for dividing patients included in the study into groups



**Рисунок 2.** Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 и синдромом высвобождения цитокинов, которые не получали антицитокиновой терапии («Контроль»), получали тоцилизумаб или сарилумаб

**Figure 2.** Survival curves for patients with COVID-19 and cytokine release syndrome who did not receive anticytokine treatment («Контроль»), received tocilizumab («Тоцилизумаб») and sarilumab («Сарилумаб»)

пациентов, индексе массы тела, температуре тела при поступлении, общей длительности болезни, частоте выявления различных симптомов COVID-19 и структуре коморбидности, а также частоте применения различных препаратов при лечении COVID-19 (табл. 1, 2). Пациенты, которые получали тоцилизумаб, имели большую длительность госпитализации, чем те, которые не получали антицитокиновые препараты. Пациенты, которые получали сарилумаб, реже, чем пациенты, не получавшие антицитокиновой терапии, были госпитализированы в ОРИТ. Разница между группами в потребности пациентов в ИВЛ не достигала пределов значимости (табл. 1).

Пациенты, которые получали тоцилизумаб и сарилумаб, имели лучшую выживаемость, чем те, которые не получали антицитокинового лечения (85,2 и 87,5 % vs. 68,1 %;  $p = 0,021$  и  $p = 0,039$ ). Не было значимой разницы в выживаемости между группами пациентов, которые получали тоцилизумаб и сарилумаб ( $p = 0,389$ ) (рис. 2).

Регрессионный анализ Кокса показал, что применение сарилумаба является независимым предиктором благоприятного прогноза (отношение рисков (ОР) – 0,27; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,07–0,97), а наличие сахарного диабета (ОР = 4,29; 95% ДИ: 1,56–11,90) и возраст старше 60 лет (ОР = 5,32; 95% ДИ: 1,13–25,10) были, наоборот, независимыми факторами наступления неблагоприятного исхода заболевания.

Не было значимой разницы в значениях основных биомаркеров между группами пациентов до начала приема антицитокиновых препаратов (табл. 3). В результате приема антицитокиновых препаратов значимое снижение активности лактатдегидрогеназы в крови наблюдалось только в группе пациентов, получавших сарилумаб. Значимое увеличение насыщения крови кислородом наблюдалось только в группах пациентов, которые получали антицитокиновые препараты, причем оно было выше в группе сарилумаба. Значимое снижение температуры тела, концентрации в крови СРБ и фибриногена, увеличение активности АЛТ и количества лимфоцитов и тромбоцитов наблюдалось во всех группах. Однако снижение количества СРБ в крови у пациентов, которые получили антицитокиновые препараты, было выше, чем у тех, кто их не получил, без значимой разницы между группами «SAR» и «TOS». Максимальное снижение уровня фибриногена в крови наблюдалось в группе тоцилизумаба, а максимальное увеличение количества лимфоцитов в крови – в группе сарилумаба. Не было значимой разницы между группами пациентов в высоте температуры тела, количестве лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, уровнях D-димера, АЛТ и АСТ в крови через 7–10 дней после введения антицитокиновых препаратов (табл. 3).

Через 7–10 дней после введения сарилумаба половина получивших его пациентов не нуждалась более в кислородной поддержке. При этом в группе

тоцилизумаба потребность пациентов в кислородной поддержке значимо не изменилась. В группе же пациентов, не получавших антицитокиновой терапии, наблюдались разнонаправленные изменения: 23,4 % пациентам потребовалась ИВЛ, 19,1 % пациентам уже не требовалась кислородная поддержка, потребность же в ней у других пациентов значимо не изменилась (табл. 3).

Количество пациентов, у которых была потребность в пребывании в прон-положении, через 7–10 дней после приема антицитокинового препарата значимо не изменилось в группах тоцилизумаба и сарилумаба и увеличилось в группе пациентов, которые не получили антицитокиновый препарат (табл. 3).

Введение антицитокиновых препаратов не привело к развитию инъекционных реакций и развитию цитопений. Тромбоземболия легочной артерии, острое повреждение почек и признаки повреждения печени одинаково часто выявлялись во всех группах пациентов. Неосложненная инфекция мочевых путей чаще выявилась в группе пациентов, получивших сарилумаб (табл. 4).

## Обсуждение

Лечение тяжелой COVID-19 остается большой проблемой. Одним из факторов, приводящих таких больных к смерти, является СВЦ [1–3]. Несмотря на отрицательные результаты первых РКИ [20, 21], серия метаанализов этих и других исследований показала, что тоцилизумаб эффективен в лечении этого осложнения данной инфекции [7–11].

В отличие от тоцилизумаба, сарилумаб как препарат для лечения COVID-19 был изучен значительно меньше. Несмотря на воодушевляющие результаты неконтролируемых исследований [13–15], крупное РКИ не выявило его значимого эффекта при COVID-19 [16]. Однако, как было замечено в начале нашей статьи, причиной этому могло быть то, что критерием включения в том исследовании была дыхательная недостаточность, в то время как точкой приложения данного препарата является «цитокиновый шторм». При этом медианное значение СРБ в крови в упомянутом исследовании было в 1,5 раза меньше, чем в нашей работе. Также следует напомнить, что первые РКИ тоцилизумаба также дали отрицательные результаты [20, 21], несмотря на положительное заключение последующих исследований и метаанализов [7–11].

К сожалению, общепризнанных критериев СВЦ нет. Идеальным его биомаркером могло бы стать содержание в крови провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, но эти тесты дороги и недоступны в практическом здравоохранении. Мы использовали в этом качестве концентрацию СРБ в крови, так как этот белок считается основным показателем воспаления и доступен для анализа во всех клиниках мира.

**Таблица 3.** Изменения в значениях основных биомаркеров в течение 7–10 дней после приема антицитокиновых препаратов  
**Table 3.** Change in the values of the main biomarkers 7–10 days after the administration of anticytokine drugs

Параметр / Parameter	SAR (n = 24)			TOC (n = 27)			CON (n = 47)			p		
	Точка 1 Point 1	Точка 2 Point 2	p**	Точка 1 Point 1	Точка 2 Point 2	p**	Точка 1 Point 1	Точка 2 Point 2	p**	SAR vs. TOC Point 2 ****	SAR vs. CON Point 2 ****	TOC vs. CON Point 2 ****
Объем пораженной легочной ткани, %	46 [38–50]	38 [31–50]	0,146	50 [44–63]	50 [38–63]	0,641	44 [35–63]	38 [28–61]	0,056	0,039	0,942	0,031
Lung lesion volume, %	184 [134–237]	5 [3–10]	<0,001	146 [93–214]	3 [2–9]	<0,001	138 [103–169]	14 [4–49]	<0,001	0,236	0,016	<0,001
C-реактивный белок, мг/л	88 [85–93]	96 [93–97]	0,001	90 [82–92]	92 [85–95]	0,004	91 [85–94]	94 [74–97]	0,764	0,022	0,241	0,563
C-reactive protein, mg/L	37,8 [37,1–38,3]	36,6 [36,4–36,6]	<0,001	37,4 [36,7–37,8]	36,6 [36,5–36,8]	<0,001	37,5 [36,7–38,0]	36,6 [36,4–36,7]	<0,001	0,126	0,557	0,305
Насыщение крови кислородом, %	7,0 [6,3–9,1]	3,8 [3,3–4,3]	<0,001	7,2 [5,6–9,0]	3,0 [2,3–3,7]	<0,001	7,3 [5,6–8,4]	4,4 [3,2–6,0]	<0,001	0,021	0,120	<0,001
Oxygen saturation, %	0,7 [0,3–3,6]	1,4 [0,4–6,0]	0,925	1,0 [0,6–1,2]	1,4 [1,0–4,7]	0,715	1,0 [0,6–2,4]	1,9 [1,1–2,2]	0,180	0,954	0,786	0,710
Температура тела, °C	8,1 [6,8–10,4]	9,8 [6,9–12,5]	0,153	7,8 [4,9–12,0]	8,9 [6,4–12,6]	0,381	7,0 [5,6–8,4]	11,1 [7,0–14,1]	<0,001	0,623	0,508	0,293
Body temperature, °C	6,0 [4,2–7,6]	6,7 [3,9–8,6]	0,838	6,6 [4,8–9,1]	5,9 [4,5–10,3]	0,866	5,5 [4,2–8,0]	7,7 [4,2–11,8]	0,001	0,807	0,232	0,391
Фибриноген, г/л	0,9 [0,6–1,3]	1,6 [1,3–2,2]	0,025	0,9 [0,6–1,2]	1,2 [0,7–1,8]	0,032	0,8 [0,6–1,1]	1,4 [0,7–2,0]	<0,001	0,026	0,188	0,400
Fibrinogen, g/L	224 [173–311]	304 [249–428]	0,008	195 [174–267]	273 [207–364]	0,012	230 [189–268]	283 [206–439]	0,005	0,066	0,279	0,451
D-димер, мг/л	95 [90–103]	86 [78–99]	0,066	88 [77–104]	85 [70–91]	0,026	87 [81–108]	82 [71–97]	0,009	0,214	0,346	0,657
D-dimer, mg/L*	48 [28–60]	66 [54–122]	0,024	31 [25–44]	71 [39–136]	<0,001	36 [24–60]	56 [34–84]	0,014	0,961	0,058	0,054
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	42 [31–53]	31 [21–45]	0,066	39 [26–54]	35 [24–48]	0,563	46 [29–71]	56 [34–84]	0,001	0,466	0,397	0,827
White blood cells, 10 <sup>9</sup> /L	638 [487–854]	521 [434–745]	0,037	779 [539–939]	633 [518–1020]	0,426	673 [500–907]	492 [354–868]	0,081	0,043	0,750	0,052
Нейтрофилы, × 10 <sup>9</sup> /л												
Neutrophils, 10 <sup>9</sup> /L												
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л												
Lymphocytes, × 10 <sup>9</sup> /L												
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л												
Platelets, × 10 <sup>9</sup> /L												
Креатинин, мкмоль/л												
Creatinine, umol/L												
АЛТ, МЕ/л												
ALT, U/L												
АСТ, МЕ/л												
AST, U/L												
ЛДГ, МЕ/л												
LDH, U/L												

**Продолжение таблицы 3. Изменения в значениях основных биомаркеров в течение 7–10 дней после приема антицитокиновых препаратов**  
**Continuation of Table 3. Change in the values of the main biomarkers 7–10 days after the administration of anticytokine drugs**

Интерлейкин-6, пг/мл* Interleukin-6, pg/mL*	65 [36–122]	19 [18–25]	0,500	70 [41–111]	81 [47–148]	0,953	–	–	0,723	0,351	–	–
Кислородная поддержка без ИВЛ, n	21 (87,5 %)	9 (37,5 %)	0,001	18 (66,7 %)	16 (59,3 %)	0,573	33 (70,2 %)	13 (27,7 %)	<0,001	0,121	0,396	0,007
Supplemental oxygen, n	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	–	0 (0,0 %)	3 (11,1 %)	0,075	0 (0,0 %)	11 (23,4 %)	<0,001	0,093	0,010	0,194
Mechanical ventilation, n												
Самостоятельное дыхание без кислородной поддержки, n	3 (12,5 %)	15 (62,5 %)	0,001	9 (33,3 %)	8 (29,6 %)	0,770	14 (29,8 %)	23 (48,9 %)	0,057	0,019	0,278	0,105
No respiratory support, n	4 (16,7 %)	3 (12,5 %)	0,683	5 (18,5 %)	3 (11,1 %)	0,444	5 (10,6 %)	14 (29,8 %)	0,021	0,878	0,106	0,066
Прон-позиция, n												
Prone position, n												

**Примечание:** SAR – группа пациентов, получавших сарилумаб; ТОС – группа пациентов, получавших тоцилизумаб; CON – группа пациентов, не получавших антицитокиновых препаратов; Точка 1 – 1–3 дня до приема антицитокиновых препаратов или эквивалентные дни в группе CON; \* – интерлейкин-6 и D-димер были исследованы не у всех пациентов; \*\* – разница между точками 1 и 2; \*\*\* – разница между всеми группами в точке 1; \*\*\*\* – разница между определенными группами в точке 2.

**Note:** SAR – group of patients treated with sarilumab; ТОС – group of patients treated with tocilizumab; CON – group of patients who did not receive anticytokine drugs; Point 1 – 1–3 days before taking anticytokine drugs or equivalent days in the CON group; \* – interleukin-6 and D-dimer were not studied in all patients; \*\* – difference between points 1 and 2; \*\*\* – difference between all groups at point 1; \*\*\*\* – the difference between certain groups at point 2.

В нашем исследовании было показано, что смертность от COVID-19 в группе пациентов, принимавших сарилумаб, была ниже, чем в контрольной группе, не получавшей антицитокиновой терапии, и значимо не отличалась от смертности пациентов, получивших тоцилизумаб.

Тоцилизумаб и сарилумаб показали близкие эффекты в подавлении системного воспаления при COVID-19, биомаркером которого выступал СРБ.

Состояние дыхательной функции в течение недели после введения антицитокиновых препаратов в разных группах менялось по-разному. Среди пациентов, которые не получали антицитокиновые препараты, имела место двунаправленная динамика: дыхательная функция у четверти из них улучшилась и они перестали нуждаться в кислородной поддержке; у другой же четверти наблюдалось ухудшение дыхательной функции, что потребовало проведения ИВЛ и перевод в прон-позицию. У большинства пациентов, получавших тоцилизумаб, состояние дыхательной функции было относительно стабильным. Среди пациентов, получивших сарилумаб, наблюдалась, в основном, положительная динамика состояния дыхательной функции, выраженная в увеличении числа больных, в дальнейшем не нуждавшихся в кислородной поддержке.

Применение сарилумаба и тоцилизумаба не сопровождалось развитием постинъекционных реакций и других значимых побочных эффектов. Развитие неосложненной инфекции мочевых путей у небольшого количества пациентов в группе принимавших сарилумаб не оказало значимого влияния на течение заболевания. Возможно, низкая частота развития вторичных инфекций и отсутствие цитопений, характерных осложнений применения антицитокиновых препаратов, в нашем исследовании объясняются тем, что пациенты, наряду с этими препаратами, также принимали антибактериальные средства и стимулирующие гемопоэз глюкокортикоиды.

Сильная сторона нашей работы состоит в том, что это первое исследование, сравнивающее эффекты сарилумаба и значительно лучше изученного тоцилизумаба в лечении COVID-19.

К ограничениям нашего исследования относится то, что оно является ретроспективным и нерандомизированным, поэтому, несмотря на то что исследуемые группы были сравнимы по основным параметрам на момент включения пациентов в исследование, нельзя полностью исключить погрешности отбора при его проведении.

## Закключение

Наше исследование показало, что сарилумаб как минимум так же, а возможно – и более эффективен, чем тоцилизумаб, в лечении СВЦ при COVID-19. Для верификации этого утверждения требуется дальнейшее проведение рандомизированных контролируемых исследований.



**Таблица 4.** Осложнения COVID-19 и нежелательные последствия его лечения у пациентов, получивших сарилумаб, тоцилизумаб и не получивших антицитокиновой терапии (количество человек)

**Table 4.** Complications of COVID-19 and adverse events of its treatment in patients who received sarilumab, tocilizumab and did not receive anticytokine drugs (number of persons)

Осложнения <i>Complications</i>	Группы пациентов <i>Groups of patients</i>			<i>p</i>		
	SAR <i>n</i> = 24	TOC <i>n</i> = 27	CON <i>n</i> = 47	SAR vs. TOC	SAR vs. CON	TOC vs. CON
Тромбоэмболия легочной артерии <i>Pulmonary embolism</i>	2 (8,3 %)	3 (11,1 %)	8 (17,0 %)	0,739	0,320	0,492
Острое повреждение почек <i>Acute kidney injury</i>	3 (12,5 %)	4 (14,8 %)	3 (6,4 %)	0,811	0,381	0,233
Внелегочные инфекции <i>Extrapulmonary infections</i>	4 (16,7 %)**	2 (7,4 %)**	0 (0,0 %)	0,306	0,004	0,059
АЛТ > ВГН <i>ALT &gt; ULN</i>	20 (83,3 %)	16 (59,3 %)	31 (66,0 %)	0,060	0,124	0,649
АЛТ > 3 ВГН <i>ALT &gt; 3 ULN</i>	8 (33,3 %)	10 (37,0 %)	12 (25,5 %)	0,782	0,489	0,298
АЛТ > 10 ВГН <i>ALT &gt; 3 ULN</i>	3 (12,5 %)	2 (7,4 %)	6 (12,8 %)	0,542	0,975	0,474
Лабораторные признаки холестаза* <i>Laboratory signs of cholestasis*</i>	0 (0,0 %)	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)	0,341	—	0,192

**Примечание:** ВГН — верхняя граница нормы; \* — увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы выше ВГН; \*\* — неосложненная мочевиная инфекция.

**Note:** ULN — upper limit of normal; \* — increase in the activity of gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase above ULN; \*\* — uncomplicated urinary infection.

### Литература / References

- Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Yen M.Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404–12. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925
- Hirano T., Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731–3. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003
- Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhao H., Wang G.-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Alzghari S.K., Acuña V.S. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: A systematic review. *J Clin Virol.* 2020;127:104380. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104380
- Cortegiani A., Ippolito M., Greco M., Granone V., Protti A., Gregoret C., et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: A systematic review. *Pulmonology.* 2021;27(1):52–66. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003
- Malgie J., Schoones J.W., Pijls B.G. Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with tocilizumab: A rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e742–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa1445
- Pinzon R.T., Wijaya V.O., Buana R.B. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2021;14(8):1001–9. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.06.004
- Sarfraz A., Sarfraz Z., Sarfraz M., Aftab H., Pervaiz Z. Tocilizumab and COVID-19: A meta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clinical trial methodologies. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):890–7. DOI: 10.3906/sag-2010-131
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J., Fisher D., Higgins J.P.T., Spiga F., et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2021;326(6):499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330
- Klopfenstein T., Gendrin V., Gerazime A., Conrozier T., Balblanc J.C., Royer P.Y., et al. Systematic review and subgroup meta-analysis of randomized trials to determine tocilizumab's place in COVID-19 pneumonia. *Infect Dis Ther.* 2021;10(3):1195–213. DOI: 10.1007/s40121-021-00488-6
- Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M., et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210310

13. *Gremese E., Cingolani A., Bosello S.L., Alivernini S., Tolusso B., Perniola S., et al.* Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100553. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
14. *Benucci M., Giannasi G., Cecchini P., Gobbi F.L., Damiani A., Grossi V., et al.* COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. *J Med Virol*. 2020;92(11):2368–70. DOI: 10.1002/jmv.26062
15. *Montesarchio V., Parella R., Tommelli C., Bianco A., Manzillo E., Fraganza F., et al.* Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001089. DOI: 10.1136/jitc-2020-001089
16. *Lescure F.X., Honda H., Fowler R.A., Lazar J.S., Shi G., et al.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group.* Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):522–32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
17. *Khiali S., Rezagholizadeh A., Entezari-Maleki T.* A comprehensive review on sarilumab in COVID-19. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(5):615–26. DOI: 10.1080/14712598.2021.1847269
18. *World Health Organization.* Clinical management of COVID-19: Interim guidance, 27 May 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
19. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). [Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Interim guidelines. Version 8 (09/03/2020). (In Russ.)]. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf)
20. *Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S., et al.; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–44. DOI: 10.1056/nejmoa2028836
21. *Hermine O., Mariette X., Tharaux P.-L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P.; CORIMUNO-19 Collaborative Group.* Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820

### Сведения об авторах

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: [ivashkin\\_v\\_t@staff.sechenov.ru](mailto:ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru);  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Масленников Роман Вячеславович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: [mmmm00@yandex.ru](mailto:mmmm00@yandex.ru);  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

**Васильева Екатерина Вячеславовна\*** — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: [dr.vasiliva@yandex.ru](mailto:dr.vasiliva@yandex.ru);  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-3074>

**Чипурик Максим Леонидович** — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: [chipurik2000@mail.ru](mailto:chipurik2000@mail.ru);  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2301-1493>

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastrology and Enterology, Director of the Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [ivashkin\\_v\\_t@staff.sechenov.ru](mailto:ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru);  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Roman V. Maslennikov** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [mmmm00@yandex.ru](mailto:mmmm00@yandex.ru);  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

**Ekaterina V. Vasilieva\*** — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [dr.vasiliva@yandex.ru](mailto:dr.vasiliva@yandex.ru);  
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-3074>

**Maxim L. Chipurik** — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [chipurik2000@mail.ru](mailto:chipurik2000@mail.ru);  
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2301-1493>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Семикова Полина Андреевна** — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: semikovapolina@icloud.com;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-0088>

**Семенец Виктория Владимировна** — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: vikasemenets2000@mail.ru;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1305-2876>

**Русскова Татьяна Александровна** — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: russkova2000@mail.ru;

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-6457>

**Polina A. Semikova** — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: semikovapolina@icloud.com;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-0088>

**Viktoria V. Semenets** — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: vikasemenets2000@mail.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1305-2876>

**Tatyana A. Russkova** — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: russkova2000@mail.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-6457>

Поступила: 17.02.2023 Принята: 31.03.2023 Опубликовано: 30.10.2023

Submitted: 17.02.2023 Accepted: 31.03.2023 Published: 30.10.2023