

Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19

З.М.Мержоева^{1,2}, А.И.Ярошецкий¹, С.А.Савко¹, А.П.Краснощекова¹, И.А.Мандель^{1,3} ✉, Н.А.Царева^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2}, Г.С.Нуралиева^{1,2}, С.Н.Авдеев^{1,2}

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Оптимальный интервал для начала терапии тоцилизумабом у пациентов с COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) не определен. Целью исследования явилась оценка эффективности назначения тоцилизумаба в зависимости от продолжительности стойкой гипертермии $> 38^{\circ}\text{C}$ у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), получающих терапию тоцилизумабом согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия на момент включения в исследование). **Материалы и методы.** В период с мая 2020 по май 2021 г. проведено ретроспективное когортное исследование с участием госпитализированных пациентов ($n = 163$) с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией. Пациенты были ретроспективно распределены на 2 группы в зависимости от времени назначения тоцилизумаба (≤ 7 ($n = 61$) или ≥ 8 ($n = 102$) дней от начала заболевания). **Результаты.** У пациентов, получивших тоцилизумаб в первые 7 дней, ниже необходимость в СРАР-терапии (поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* – СРАР)) (отношение рисков (ОР) – 0,129 (0,039–0,430); $p = 0,001$) на 3-и сутки после терапии тоцилизумабом; выше вероятность снижения объема поражения легких по данным компьютерной томографии $> 25\%$ через 1 нед. после применения тоцилизумаба (ОР – 1,065 (1,036–1,093); $p = 0,001$); ниже вероятность насыщения гемоглобина кислородом $< 92\%$ на 3-й (ОР – 0,807 (0,750–0,869); $p = 0,001$) и 7-й (ОР – 0,825 (0,772–0,883); $p = 0,001$) дни после терапии тоцилизумабом. При необходимости в СРАР-терапии на 3-й день после введения тоцилизумаба каждый день задержки назначения препарата увеличивал риск неблагоприятного исхода в 18 раз (ОР – 18,24 (5,328–62,438); $p = 0,001$). Продолжительность госпитализации была значимо ниже в группе раннего назначения препарата, чем в группе позднего назначения (10 (8,5–15) дней vs 13,5 (10–18) дня соответственно; $p = 0,02$). Летальность в группах была одинаковой (5 (8,2%) vs 6 (5,9%) пациентов соответственно; $p = 0,748$). **Заключение.** У пациентов с COVID-19 при развитии системного воспаления и поражения легких назначение тоцилизумаба в первые 7 дней от начала заболевания по сравнению с более поздним назначением может предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки и ускорить выздоровление.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, «цитокиновый шторм», тоцилизумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

© Мержоева З.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Мержоева З.М., Ярошецкий А.И., Савко С.А., Краснощекова А.П., Мандель И.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н. Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 472–487. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-472-487

Impact of early tocilizumab administration on the progression of respiratory failure in COVID-19 patients

Zamira M. Merzhoeva^{1,2}, Andrey I. Yaroshetskiy¹, Sergey A. Savko¹, Anna P. Krasnoshchekova¹, Irina A. Mandel^{1,3} ✉, Natal'ya A. Tsareva^{1,2}, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}, Galia S. Nuralieva^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{1,2}

- ¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia
- ² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The optimal interval for initiating tocilizumab therapy in patients with COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) has not been determined. **The aim** of the study was to evaluate the effectiveness of prescribing tocilizumab depending on the duration of persistent hyperthermia $> 38^{\circ}\text{C}$ in patients with SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) associated pneumonia who received tocilizumab according to the Interim Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (version at the time of inclusion in the study). **Methods.** A retrospective cohort study was conducted in hospitalized patients ($n = 163$) with SARS-CoV-2-associated pneumonia from May 2020 to May 2021. Patients were retrospectively divided into 2 groups depending on the time of tocilizumab administration: ≤ 7 days ($n = 61$) or ≥ 8 days ($n = 102$) from the disease onset. **Results.** Patients who received tocilizumab in the first 7 days had the lower need for CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) therapy on day 3 after tocilizumab therapy (HR (*Hazard Ratio*) – 0.129 (0.039 – 0.430); $p = 0.001$), a higher probability of a decrease in the volume of lung lesions on computed tomography $> 25\%$ a week after the use of tocilizumab (HR – 1.065 (1.036 – 1.093); $p = 0.001$), the lower probability of hemoglobin oxygen saturation below 92% on day 3 (HR – 0.807 (0.750 – 0.869); $p = 0.001$), and day 7 (HR – 0.825 (0.772 – 0.883); $p = 0.001$) after tocilizumab therapy. If CPAP therapy was required on day 3 after administration of tocilizumab, each day of delay in prescribing the drug increased the risk of an adverse outcome 18-fold (HR – 18.24 (5.328 – 62.438); $p = 0.001$). The duration of hospitalization was significantly lower in the early group than in the late group (10 (8.5 – 15) vs 13.5 (10 – 18) days, respectively; $p = 0.02$). The mortality was similar (5 (8.2%) vs 6 (5.9%) patients, respectively; $p = 0.748$). **Conclusion.** The administration of tocilizumab in the first seven days from the onset of the disease in patients with COVID-19 who developed systemic inflammation and lung damage may prevent the need for escalation of respiratory support and accelerate recovery compared with the later tocilizumab administration.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, cytokine storm, tocilizumab.

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

© Merzhoeva Z.M. et al., 2023

For citation: Merzhoeva Z.M., Yaroshetskiy A.I., Savko S.A., Krasnoshchekova A.P., Mandel I.A., Tsareva N.A., Trushenko N.V., Nuralieva G.S., Avdeev S.N. Impact of early tocilizumab administration on the progression of respiratory failure in COVID-19 patients. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 472–487 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-472-487

По состоянию на октябрь 2022 г. в России зарегистрированы 21 141 674 случая заболевания COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) и 387 887 случаев смерти от этого заболевания (в мире зарегистрированы 616 427 419 случаев заболевания COVID-19 и 6 528 557 случаев смерти) (по данным сайтов *стопкоронавирус.рф*, <https://covid19.who.int> на 06.10.22). Наиболее частым осложнением COVID-19 является вирусная пневмония, приводящая к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности, которая является ведущей причиной смерти пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [1].

Выделены группы риска по возникновению осложнений COVID-19. Тяжелое течение и осложнения при COVID-19 чаще наблюдаются у пожилых лиц с сопутствующими заболеваниями, включая хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет, артериальную гипертензию, другие сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [2]. При этом характерны дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, гиперактивный иммунный ответ, сопровождающийся чрезмерной стимуляцией лимфоцитов с последующим их истощением (лимфопения) и повышенной активацией макрофагов с высоким выбросом интерлейкина (IL)-6, вызывающим развитие «цитокинового шторма» и системного воспаления [3, 4].

Предполагаемая роль синдрома выброса цитокинов в патогенезе тяжелого поражения легких и других органов при COVID-19 послужила основанием для изучения эффективности различных антицитокиновых средств, в т. ч. ингибиторов IL-6 [5]. Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6 из подкласса иммуноглобулинов (Ig

G1. Препарат избирательно связывается с рецептором IL-6 и ингибирует как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6 [6]. Профиль цитокинов, напоминающий течение гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза при ревматоидном артрите, зафиксирован в ходе развития инфекционного процесса при COVID-19. У пациентов отмечено повышение уровня IL-2, -6, -7, хемоаттрактанта моноцитов, макрофагов, воспалительного белка- α_1 и фактора некроза опухоли [7–9]. Первоначальные когортные исследования показали, что тоцилизумаб может улучшить клинические исходы у пациентов с COVID-19 [10], рандомизированные исследования не подтвердили положительный эффект тоцилизумаба [11]. Наиболее важными причинами, объясняющими противоречивые результаты исследований тоцилизумаба, являются различия в тяжести заболевания и времени начала терапии.

По данным мета-анализа 10 исследований ($n = 1\,358$), введение тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 ассоциировалось со снижением летальности по сравнению с контрольной группой больных, которым не вводили ингибитор IL-6 [12]. *M.G.Hernandez-Mora et al.* сообщили о более высокой эффективности тоцилизумаба у пациентов с менее выраженной дыхательной недостаточностью и меньшей потребностью в кислороде (инспираторная фракция кислорода $< 50\%$) [13]. *P.Sinha et al.* представили аналогичные результаты, используя пороговое значение инспираторной фракции кислорода 45% [14].

Пациентам с COVID-19 тяжелого течения, особенно тем, которым требуется высокопоточная назальная оксигенация, неинвазивная (НВЛ) или инвазивная (ИВЛ) вентиляция легких, скорее всего, лечение тоцилизумабом будет эффективно. Однако по мнению экспертов, пациенты с нетяжелым течением COVID-19, но

с дисфункцией органов и пациенты с сопутствующими бактериальными или грибковыми инфекциями с меньшей вероятностью получают пользу от тоцилизумаба и аналогов, их использование может быть опасно [15].

По результатам самого крупного мультицентрового рандомизированного исследования RECOVERY ($n = 4\ 116$), пациенты, получавшие тоцилизумаб, с большей вероятностью выписывались из стационара в течение 28 дней (57 % vs 50 %; отношение шансов (ОШ) – 1,22 (1,12–1,33); $p < 0,0001$). Среди тех, кто не нуждался в ИВЛ, пациенты, получавшие тоцилизумаб, с меньшей вероятностью достигали комбинированной конечной точки (ИВЛ или смерть) [16].

Результаты терапии у пациентов с COVID-19 могут зависеть от сроков введения противовоспалительных препаратов [17]. Маркером для определения оптимального времени начала лечения предлагается время до клинического ухудшения [15], точные критерии которого до сих пор и не определены.

Целью исследования явилась оценка эффективности назначения тоцилизумаба в зависимости от продолжительности стойкой гипертермии $> 38\ ^\circ\text{C}$ у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), получающих терапию тоцилизумабом согласно положениям Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) (версия на момент включения в исследование).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование с участием госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией ($n = 163$ (91 мужчина); возраст – 57 (48–66) лет; индекс массы тела – 28,1 (25,4–32) кг / м²), последовательно поступавших в отделение пульмонологии, перепрофилированное для специального лечения COVID-19, с мая 2020 г. по май 2021 г. Пациенты поступили в стационар на 3–16-е сутки от начала заболевания на фоне резкого ухудшения состояния.

Оценку тяжести новой коронавирусной инфекции и лечение проводили в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия на момент включения в исследование) [18].

Критериями включения являлись рентгенологические данные, совместимые с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, в сочетании с ≥ 2 признаками:

- снижение сатурации кислородом периферической крови (SpO_2) $\leq 92\ %$;
- уровень С-реактивного белка (СРБ) > 60 мг / л или повышение его в 3 раза на 8–14-й дни заболевания;
- лихорадка $> 38\ ^\circ\text{C}$ в течение 5 дней;
- число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9$ / л;
- абсолютное число лимфоцитов $< 1 \times 10^9$ / л;
- уровень ферритина крови > 500 нг / мл;
- уровень IL-6 > 40 пк / мл.

Критерии исключения:

- необходимость немедленной эндотрахеальной интубации;
- нестабильная гемодинамика (необходимость введения катехоламинов и / или опасные для жизни нарушения ритма).

В зависимости от времени назначения тоцилизумаба от начала заболевания пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я – ≤ 7 дней;
- 2-я – ≥ 8 дней.

Все пациенты получили тоцилизумаб внутривенно, большинство ($n = 151$) – в дозе 4 мг / кг, остальные – 8 мг / кг, на фоне применения стандартной терапии (низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе, дексаметазон 8–16 мг в сутки).

Эффективность терапии тоцилизумабом оценивалась по летальности, длительности госпитализации, потребности в оксигенотерапии и респираторной поддержке на 7-е сутки от введения препарата.

У включенных в исследование пациентов регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии. Клинические данные и результаты лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальных исследований оценивали на 3-й и 7-й дни, также анализировали исходы (летальность, продолжительность пребывания в стационаре, потребность в терапии в режиме НВЛ с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP).

Динамику состояния оценивали по уровню респираторной поддержки (низкопоточная кислородотерапия, CPAP или ИВЛ), шкале раннего реагирования (*National Early Warning Score* – NEWS2); лабораторным маркерам воспаления (СРБ, IL-6, ферритин, лимфопения, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), D-димер), насыщению гемоглобина кислородом по пульсоксиметру, проценту поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ).

Низкопоточную оксигенотерапию начинали при снижении SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом $< 92\ %$ до целевого значения SpO_2 92–95 %. При проведении низкопоточной оксигенотерапии использовали назальные канюли с потоком кислорода до 8 л / мин, либо нереверсивную маску с мешком-резервуаром при потоке кислорода 8–15 л / мин. Показания к НВЛ соответствовали Временным методическим рекомендациям Минздрава России (версии на момент включения в исследование). НВЛ проводили при помощи аппаратов *Prisma 20C* (*Lowenstein*, Германия), *Prisma Vent 40* (*Lowenstein*, Германия), *RESmart GII Y30T* (ВМС, Китай) в режиме CPAP через лицевую вентилируемую маску при уровне CPAP 8–10 мбар.

Клинический анализ крови выполняли при помощи автоматического гематологического анализатора RUBY (*Abbott Laboratories*, США). Определение концентрации креатинина плазмы, общего билирубина, альбумина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, СРБ выполняли при помощи биохимического анализатора *Architect 8000* (*Abbott Laboratories*, США).

Диагностику системы гемостаза, включая показатели D-димера, проводили при помощи автоматического коагулометрического анализатора ACLTOP 300 (CTS, США), регистрировали следующие параметры:

- данные электрокардиографии;
- частоту сердечных сокращений;
- частоту дыхательных движений;
- артериальное давление;
- SpO₂.

Всем пациентам проводили дуплексное исследование вен нижних конечностей и стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование ультразвуковым аппаратом *Vivid 7 pro (General Electric, США)*. КТ проводили на оборудовании *Aquilion 64 (Toshiba, Япония)*.

Статистический анализ выполняли с помощью программы SPSS (версия 23, IBM, США) и с применением программной среды *Jupyter Notebook* на языке *Python* версии 3.9. Базисом для реализации алгоритма стали библиотеки с открытым исходным кодом — *Pandas, NumPy, Lifelines, Matplotlib*. Данные представлены в виде абсолютных значений (частота, %), среднего (\pm стандартное отклонение) либо медианы (25–75-й процентиля) в зависимости от типа и распределения данных. Анализ различий между группами после проверки нормальности распределения (тест Колмогорова–Смирнова) проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Анализ внутригрупповых различий данных в динамике проводили с использованием критерия Уилкоксона. Для оценки прогностической значимости бинарного исхода использовался ROC-анализ.

В ходе анализа данных использован непараметрический метод Каплана–Майера и оценка кумулятивного риска $H(t)$ (*cumulative hazard rate*) по методу Нельсона–Аалена для факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) при наличии цензурированных данных в выборке. Также были рассчитаны 95%-ные доверительные интервалы. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Результаты

В исследование были включены 163 пациента (91 мужчина) в возрасте 57 (48–66) лет (индекс массы тела — 28,1 (25,4–32) кг / м²), поступившие в стационар на 3–16-е сутки от начала заболевания на фоне резкого ухудшения состояния. У 65,5 % пациентов отмечено поражение легких 25–50 % по данным компьютерной томографии. У 93 % подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Многие больные имели сопутствующие заболевания — ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет и т. д. Основные демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Клинические показатели состояния пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба представлены в табл. 2. Летальность в группах раннего и позднего назначения тоцилизумаба была одинаковой, а продолжительность госпитализации была значительно ниже в группе раннего назначения препарата (10,0 койко-дней vs 13,5 койко-дней) (см. табл. 2).

Лабораторные показатели у пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба представлены в табл. 3. На 3-й день терапии у пациентов обеих групп нормализовалась температура тела, уровень СРБ значительно снизился, а уровень тромбоцитов увеличился; уровень лейкоцитов возрос, однако не превышал референсных значений; к 7-му дню нормализовался уровень лимфоцитов (рис. 1). При поступлении в стационар уровень ЛДГ в группе позднего назначения препарата был значительно выше, на 3-й день различий между группами уже не было отмечено, но длительно сохранялся уровень, в 2 раза превышающий норму.

Таблица 1
Основные демографические характеристики пациентов с COVID-19 ($n = 163$)

Table 1
The demographic characteristics of patients with COVID-19 ($n = 163$)

Характеристика	Показатель	Назначение тоцилизумаба по группам, дни		p между группами
		≤ 7 ($n = 61$)	≥ 8 ($n = 102$)	
Возраст, годы	57 (48–66)	57 (47–68)	58 (48–66)	0,844
Индекс массы тела, кг / м ²	28,1 (25,4–32)	29,8 (26,1–32,4)	27,8 (25–31,6)	0,190
Мужчины, n (%)	91 (55,8)	34 (55,7)	57 (55,9)	0,986
Степень поражения легких по данным КТ, %	35 (24–47)	32 (22–43)	35,5 (25–48,5)	0,075
• I	37 (22,7)	17 (27,9)	20 (19,6)	
• II	93 (57)	33 (54)	60 (58,8)	
• III	29 (17,8)	9 (14,8)	20 (19,6)	
• IV	4 (2,5)	2 (3,3)	2 (2)	

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 476

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 475

Сопутствующие заболевания, n (%):				
• ИБС	68 (41,7)	28 (46)	40 (39)	0,402
• АГ	94 (57,7)	36 (59)	58 (56,9)	0,788
• ХБП	17 (10,4)	3 (4,9)	14 (13,7)	0,111
• сахарный диабет	31 (19)	14 (23)	17 (16,7)	0,323
• заболевания легких	14 (8,6)	4 (6,6)	10 (9,8)	0,573
• тромбоз коронарной / сонной артерий в анамнезе	11 (6,7)	6 (9,8)	5 (4,9)	0,333
• онкологические заболевания	9 (5,5)	1 (1,6)	8 (7,8)	0,177
• заболевания ЖКТ	15 (9,2)	7 (11,5)	8 (7,8)	0,577

Примечание: КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили); p между группами рассчитано методом Манна–Уитни или χ^2 и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

Note: data are presented as absolute values (percentages), median (25 – 75th percentile). The p-value between groups was calculated by the Mann – Whitney method or χ^2 and Fisher's exact test, depending on the type of data.

Таблица 2
Клинические показатели пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба (n = 163)

Table 2
Clinical characteristics of patients depending on the time of tocilizumab administration (n = 163)

Показатель	Значение	Назначение тоцилизумаба по группам, дни				
		≤ 7 (n = 61)	p	≥ 8 (n = 102)	p	p между группами
Число дней от начала заболевания до госпитализации	8 (6,25–11)	6 (5–7)		10 (9–11)		0,001
Число дней от начала госпитализации до введения тоцилизумаба	1 (1–2)	1 (1–2)		1 (1–2)		1,000
Длительность госпитализации, дни	12 (9–17)	10 (8,5–15)		13,5 (10–18)		0,020
Оценка по NEWS2, баллы:						
• при поступлении	6 (4–7)	6 (4,5–7)		6 (4–7)		0,429
• перед введением тоцилизумаба	7 (6–8)	6 (5,5–8)	0,005*	7 (6–8)	0,005*	0,154
• 3-й день	6 (3–7)	6 (3–7)	0,001*	6 (3–7)	0,001*	0,380
• 7-й день	2 (0–6)	2 (0–6)	0,001*	2,5 (0–6)	0,001*	0,530
ЧСС в минуту:						
• при поступлении	82 (78–90)	84 (80–90)		81 (78–90)		0,460
• 3-й день	78 (72–84)	79 (74–85)	0,008*	78 (72–82)	0,001*	0,364
• 7-й день	75 (68–80)	74 (65–80)	0,008*	75 (70–79)	0,001*	0,968
ЧДД в минуту:						
• при поступлении	23 (22–24)	23 (22–24)		23 (22–24)		0,813
• 3-й день	22 (20–23)	22 (20–23)	0,001*	22 (20–24)	0,001*	0,436
• 7-й день	21 (18–22)	20 (18–22)	0,001*	21 (19–22)	0,001*	0,380
Температура тела, °C:						
• при поступлении	37,7 (37–38,5)	37,6 (37–38,5)		37,7 (36,8–38,4)		0,454
• 3-й, 7-й дни	36,6 (36,6–36,6)	36,6 (36,6–36,6)		36,6 (36,6–36,6)		0,721
СРАР, л (%):						
• при поступлении	5 (3)	1 (1,6)		4 (3,9)		0,651
• 3-й день	16 (9,8)	7 (11,5)		9 (8,8)		0,596
• 7-й день	19 (11,7)	6 (9,8)		13 (12,7)		0,623

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 477

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 476

SpO ₂ на воздухе, %:						
• при поступлении	92 (90–93)	92 (90–94)		91 (90–93)		0,083
• 3-й день	92 (88–94)	93 (88–94)	0,447*	92 (88–94)	0,580	0,605
• 7-й день	95 (92–96)	95 (92–96)	0,004*	94 (92–96)	0,001*	0,657
Поток кислорода, л / мин:						
• 3-й день (n = 152)	4 (2–7)	4 (2–7)		4 (3–7)		0,668
• 7-й день (n = 150)	0 (0–5)	0 (0–5)		0 (0–4)		0,770
Поражение легких по данным КТ на 7-й день, %	30 (22–45)	32 (22–41)	0,503*	30 (22–45)	0,002*	0,701
Δ КТ (1–7-й дни), %	–5 (–13–4)	–4 (–11–9,5)		–7,5 (–13–2,3)		0,083
Летальность, л (%)	11 (6,7)	5 (8,2)		6 (5,9)		0,748

Примечание: NEWS2 (National Early Warning Score 2) – шкала раннего реагирования; КТ – компьютерная томография; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) – режим неинвазивной вентиляции легких с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру; данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили); p между группами рассчитано методом Манна–Уитни или χ² и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных; * – p рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Note: Data are presented as absolute values (percentages), median (25 – 75th percentiles). The p-value between groups was calculated by Mann – Whitney or χ² and Fisher's exact test, depending on the type of data; *, p calculated by the Wilcoxon method as compared to the previous value.

Таблица 3
Лабораторные показатели пациентов в зависимости от времени назначения тоцилизумаба (n = 163)

Table 3
Laboratory characteristics of patients depending on the time of tocilizumab administration (n = 163)

Показатель	Значение	Назначение тоцилизумаба по группам, дни				p между группами
		≤ 7 (n = 61)	p	≥ 8 (n = 102)	p	
Лейкоциты, 10 ⁹ / л:						
• при поступлении	5,7 (4,2–8,7)	5 (3,9–7,1)		6,3 (4,3–8,9)		0,021
• 3-й день	8,6 (5,7–11)	7,62 (5–9,6)	0,004*	9 (6–12)	0,001*	0,026
• 7-й день	10 (7,8–12,8)	10 (7,2–11,6)	0,001*	10,2 (8,1–13,5)	0,001*	0,130
Лимфоциты, 10 ⁹ / л						
• при поступлении	0,9 (0,6–1,2)	1 (0,6–1,2)		0,88 (0,6–1,2)		0,659
• 3-й день	1 (0,7–1,5)	1 (0,62–1,58)	0,388*	1 (0,7–1,4)	0,202*	0,683
• 7-й день	1,5 (1–2,24)	1,5 (0,9–2,1)	0,001*	1,5 (1,1–2,3)	0,001*	0,436
Тромбоциты, 10 ⁹ / л:						
• при поступлении	162 (137–206)	158 (123–197)		170 (142–217)		0,034
• 3-й день	224 (175–275)	212 (171–246)	0,001*	241 (183–289)	0,001*	0,041
• 7-й день	264 (185–326)	256 (172–292)	0,008*	270 (191–350)	0,022*	0,281
СРБ, мг / л:						
• при поступлении	61 (30–102)	61 (36–106)		61 (30–99)		0,537
• 3-й день	8 (4–20)	8 (5–25)	0,001*	7,7 (3,8–18)	0,001*	0,541
• 7-й день	2 (0,79–4)	2 (0,88–4,1)	0,001*	2 (0,72–3,4)	0,001*	0,855
D-димер, мкг / мл:						
• при поступлении	0,66 (0,26–1,15)	1 (0,9–1,12)		0,54 (0,17–1,05)		0,112
• 3-й день	1,07 (0,58–5,14)	0,65 (0,38–2,37)	0,317*	2,66 (0,79–2,89)	0,180*	0,200
• 7-й день	1,26 (0,5–1,5)	1,3 (0,5–1,5)	0,718*	1,26 (0,5–1,43)	0,317*	0,847
ЛДГ, ед. / л:						
• при поступлении	537 (435–646)	438 (390–561)		568 (476–665)		0,048
• 3-й день	584 (457–723)	567 (457–702)	0,170*	613 (457–742)	0,166*	0,478
• 7-й день	526 (429–707)	529 (442–607)	0,981*	520 (425–765)	0,041*	0,671

Начало. Окончание табл. 3 см. на стр. 478

Окончание табл. 3. Начало см. на стр. 477

IL-6, пг / мл:						
• при поступлении	38,8 (13,4–156)	183 (50–797)		36,5 (9,4–40)		0,073
• 3-й день	164 (15–254)	215 (19–285)	0,317*	118 (11–267)	0,655*	0,750
• 7-й день	237 (48–1566)	53 (22–5474)	0,317*	353 (99–2115)	1,000*	0,413
Ферритин, мкг / мл:						
• при поступлении	396 (309–776)	409 (346–589)		392 (295–919)		0,934
• 3-й день	482 (312–750)	475 (271–585)	0,374*	482 (316–850)	0,308*	0,607
• 7-й день	458 (308–767)	408 (253–598)	0,248*	569 (339–915)	0,243*	0,106

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; IL-6 – интерлейкин-6; данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля); значение *p* между группами рассчитано методом Манна–Уитни; * – *p* рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Note: Data are presented as median (25 – 75th percentile); the *p*-value between groups was calculated by the Mann – Whitney method; *, *p* calculated by the Wilcoxon method as compared to the previous value.

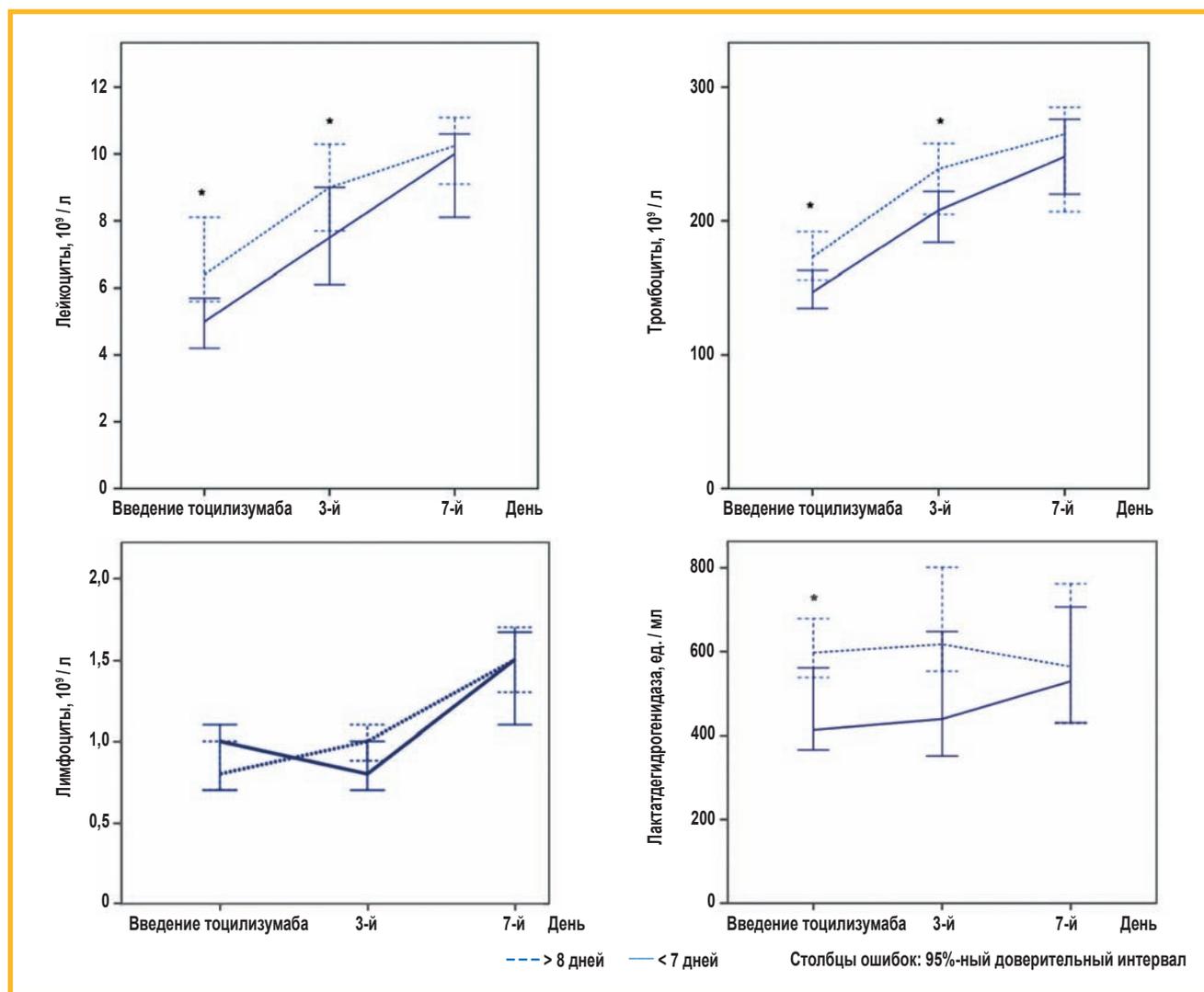


Рис. 1. Лабораторные показатели в зависимости от времени назначения тоцилизумаба в первые 7 дней лечения

Примечание: данные представлены в виде медианы и 95%-ного доверительного интервала; * – *p* < 0,05.

Figure 1. Laboratory parameters depending on the time of administration of tocilizumab in the first 7 days of treatment

Note: data are presented as median and 95% confidence interval; *, *p* < 0.05.

Основные характеристики пациентов в зависимости от исхода заболевания представлены в табл. 4.

Отмечено значимое улучшение состояния пациентов, получавших тоцилизумаб в первые 7 дней после начала заболевания (рис. 2):

- ниже вероятность необходимости СРАР-терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба (отношение рисков (ОР) – 0,129 (0,039–0,430); *p* = 0,001) (см. рис. 2А);
- выше вероятность снижения объема поражения легких по КТ > 25 % через 1 нед. после применения

Таблица 4
Основные демографические и клинические характеристики пациентов с COVID-19
в зависимости от исхода заболевания (n = 163)

Table 4
The demographic and clinical characteristics of COVID-19 patients depending on the disease outcome (n = 163)

Показатель	Умерли (n = 11)	Выжили (n = 152)	p между группами
Возраст, годы	71 (63–74)	57 (46–65)	0,001
Индекс массы тела, кг / м ²	31,9 (27–40)	28 (25–31,6)	0,190
Лица мужского пола, n (%)	7 (63,6)	84 (55,3)	0,589
Поражение легких по данным КТ, %	62 (35–73)	34 (23–45)	0,001
Степень поражения легких по данным КТ:			
• I	0	37 (24,3)	0,001
• II	5 (45,5)	88 (57,9)	
• III	4 (36,4)	25 (16,4)	
• IV	2 (18,2)	2 (1,3)	
Сопутствующие заболевания, n (%):			
• ИБС	11 (100)	57 (37,5)	0,001
• АГ	11 (100)	83 (54,6)	0,003
• ХБП	3 (27,3)	14 (9,2)	0,058
• сахарный диабет	2 (18,2)	29 (19)	0,942
• заболевания легких	3 (27,3)	11 (7,2)	0,055
Оценка по NEWS2, баллы			
• при поступлении	7 (6–8)	6 (4–7)	0,011
• перед введением тоцилизумаба	8 (7–9)	7 (6–8)	0,011
• 3-й день	8 (7–8)	6 (3–7)	0,001
• 7-й день	8 (7,8–9,3)	2 (0–5)	0,001
ЧСС в минуту, 7-й день	88 (67–95)	74 (68–79)	0,021
ЧДД в минуту:			
• 3-й день	24 (23–26)	22 (20–23)	0,001
• 7-й день	26 (24–26)	20 (18–22)	0,001
CPAP, n (%)			
• 3-й день	7 (63,6)	9 (5,9)	0,001
• 7-й день	8 (72,7)	11 (7,2)	0,001
SpO ₂ на воздухе, %:			
• при поступлении	87 (85–91)	92 (90–93)	0,003
• 3-й день	80 (73–85)	93 (89–94)	0,001
• 7-й день	72,5 (65–77)	95 (92–96)	0,001
Поток кислорода на 3-й день, л / мин (n = 152)	12 (10–85)	4 (2–6)	0,001
Поражение легких по данным КТ на 7-й день, %	83 (74–87) p = 0,008*	30 (22–40) p = 0,001*	0,001
Δ КТ (1–7-й дни), %	31 (9–39)	–5,5 (–13–1)	0,001

Примечание: КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; NEWS2 (National Early Warning Score 2) – шкала раннего реагирования; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – режим неинвазивной вентиляции легких с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру; данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили); p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или χ^2 и точно-го критерия Фишера, в зависимости от типа данных; * – p рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Note: data are presented as absolute values (percentages), median (25 – 75th percentiles). The p-value between groups was calculated by the Mann – Whitney method or χ^2 and Fisher's exact test, depending on the type of data; *, p calculated by the Wilcoxon method in dynamics as compared to the previous value.

тоцилизумаба (ОР – 1,065 (1,036–1,093); p = 0,001) (рис. 2B);

- ниже вероятность насыщения гемоглобина кислородом < 92 % на 3-й (ОР – 0,807 (0,750–0,869); p = 0,001) и 7-й (ОР – 0,825 (0,772–0,883); p = 0,001) дни (см. рис. 2C, D).

Общая летальность среди обследованных составила 6,7 % (11 пациентов). Кумулятивный риск неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) тем выше, чем позднее назначен тоцилизумаб. При необходимости в CPAP-терапии на 3-й день после введения тоцилизумаба каждый

Таблица 5
Лабораторные показатели пациентов в зависимости от исхода заболевания (n = 163)Table 5
Laboratory parameters of patients depending on the disease outcome (n = 163)

Показатель	Умерли, n = 11	p	Выжили, n = 152	p	p между группами
Лейкоциты, 10⁹ / л:					
• при поступлении	5,6 (4,2–11,6)		5,8 (4,2–8,6)		0,716
• 3-й день	8 (5,7–11,5)	0,119*	8,6 (5,9–11)	0,001*	0,889
• 7-й день	11,5 (6,6–30,2)	0,028*	10 (7,8–12,7)	0,001*	0,313
Лимфоциты, 10⁹ / л:					
• при поступлении	0,7 (0,4–1)		0,9 (0,6–1,3)		0,049
• 3-й день	0,6 (0,3–1,1)	0,374*	1 (0,7–1,5)	0,078*	0,022
• 7-й день	0,54 (0,25–1,35)	0,674*	1,5 (1,1–2,3)	0,001*	0,003
Тромбоциты, 10⁹ / л:					
• при поступлении	131 (118–205)		163 (139–207)		0,153
• 3-й день	180 (146–241)	0,248*	230 (179–285)	0,001*	0,048
• 7-й день	166 (87–215)	0,109*	268 (192–331)	0,001*	0,002
СРБ, мг / л:					
• при поступлении	58 (37–123)		61 (30–98)		0,731
• 3-й день	14,5 (7–55)	0,003*	7,9 (3,8–20)	0,001*	0,114
• 7-й день	5,5 (1,5–23)	0,069*	2 (0,78–3,4)	0,001*	0,023
D-димер, мг / мл:					
• при поступлении	0,54 (0,18–1)		0,66 (0,34–1,3)		0,641
• 3-й день	0,38 (0,30–2,37)	0,317*	1,34 (0,72–7,6)	0,180*	0,333
• 7-й день	1,5 (0,5–2,5)	0,317*	0,88 (0,5–1,4)	0,317*	0,745
ЛДГ, ед. / мл:					
• при поступлении	438 (390–561)		519 (429–644)		0,138
• 3-й день	1 122 (975–1 336)	0,655*	572 (457–689)	0,034*	0,001
• 7-й день	1 600 (1348–1 746)	0,180*	518 (426–625)	0,030*	0,001
IL-6, пг / мл:					
• при поступлении	993 (797–1185)		37,4 (12,4–76,2)		0,182
• 3-й день	167 (118–280)	0,317*	117 (9–323)	0,655*	0,852
• 7-й день	466 (53–5474)	0,655*	144 (33–2 858)	0,655*	0,381
Ферритин, мг / л:					
• при поступлении	553 (360–583)		389 (297–857)		0,745
• 3-й день	996 (362–1 050)	0,317*	482 (304–744)	0,296*	0,444
• 7-й день	573 (373–1 083)	0,317*	458 (291–767)	0,239*	0,459

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; IL – интерлейкин; данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля); p между группами рассчитано методом Манна–Уитни; * – p рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Note: data are presented as median (25 – 75th percentiles). The p-value between groups was calculated by the Mann – Whitney method; *, p calculated by the Wilcoxon method in dynamics as compared to the previous value.

день задержки назначения препарата увеличивал риск неблагоприятного исхода в 18 раз (ОР – 18,24 (5,328–62,438); p = 0,001), рис. 3.

Насыщение гемоглобина кислородом (на воздухе) выше 91 % на 7-й день после применения тоцилизумаба увеличивало выживаемость на 12 % с каждым 1 % сатурации (ОР – 0,88 (0,804–0,965); p = 0,006).

В группе позднего назначения тоцилизумаба длительность нахождения в стационаре была выше, чем при раннем назначении препарата (рис. 4). С каждым днем задержки терапии выживаемость снижалась (ОР – 1,09 (1,009–1,173); p = 0,029).

ROC-анализ не позволил использовать лабораторные маркеры воспаления (СРБ, ЛДГ, ферритин), а также лимфоциты, D-димер и возраст для выбо-

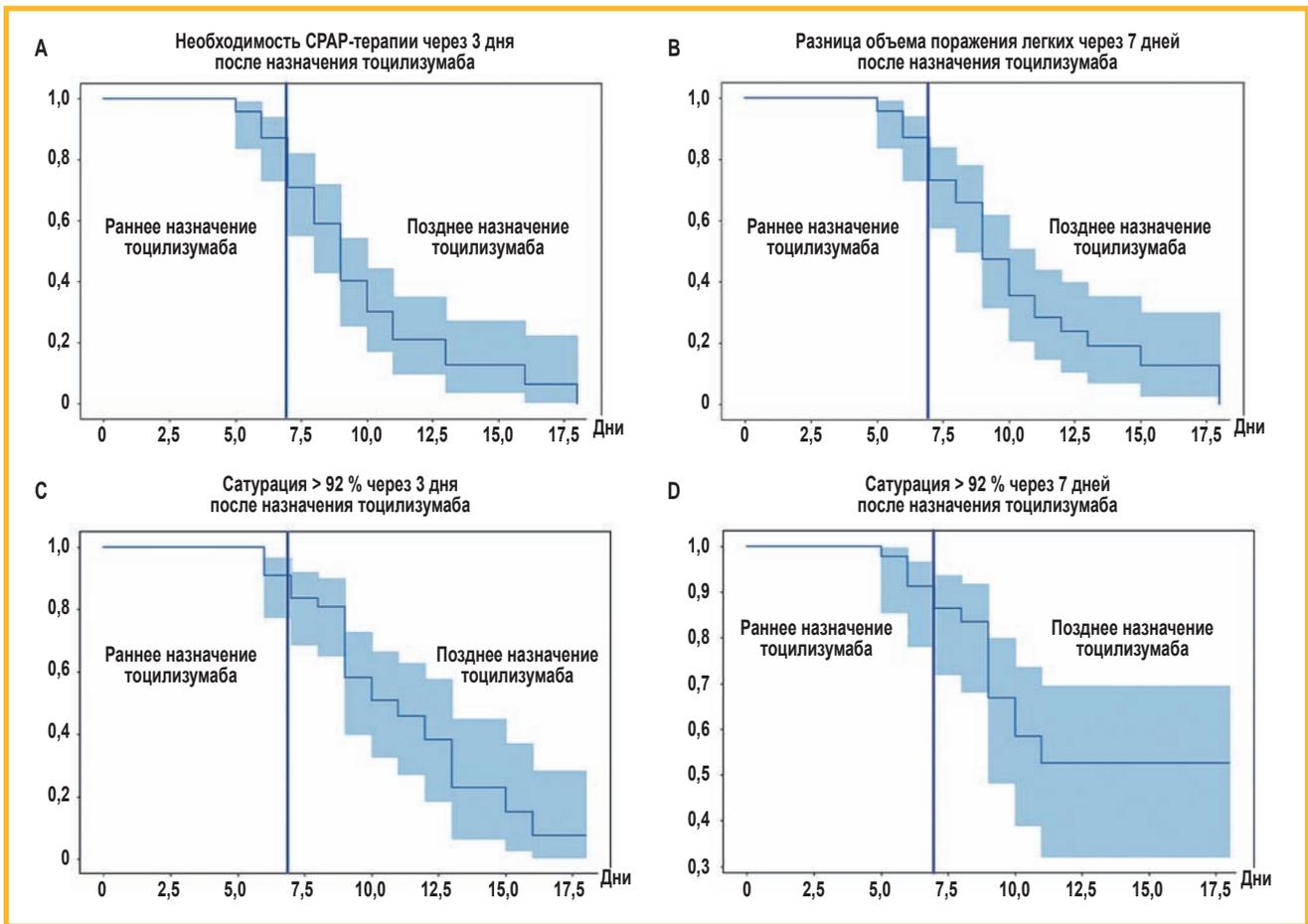


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба: А – вероятность отсутствия необходимости в СРАР-терапии через 3 дня после применения тоцилизумаба; В – вероятность изменения компьютерно-томографической картины на $\geq 25\%$ через 1 нед. после применения тоцилизумаба; насыщение гемоглобина кислородом $> 92\%$ на воздухе: С – на 3-й, D – на 7-й день после применения тоцилизумаба

Примечание: СРАР (*continuous positive airway pressure*) – режим искусственной вентиляции легких при создании постоянного положительного давления; по оси X – дни от начала заболевания, по оси Y – вероятность события; синей линией указана вероятность события, голубым – 95%-ный доверительный интервал.

Figure 2. Kaplan – Meier curves depending on the time of tocilizumab administration: A, the probability of no need for CPAP therapy 3 days after the use of tocilizumab; B, the probability of a change in the computed tomography findings by $\geq 25\%$ in a week after the use of tocilizumab; oxygen hemoglobin saturation more than 92% on ambient air: C – on the 3rd, D – on the 7th day after the application of tocilizumab

Note: on the X-axis – days from the onset of the disease, on the Y-axis – the probability of the event; the blue line indicates the probability of the event, the blue area indicates the 95% confidence interval.

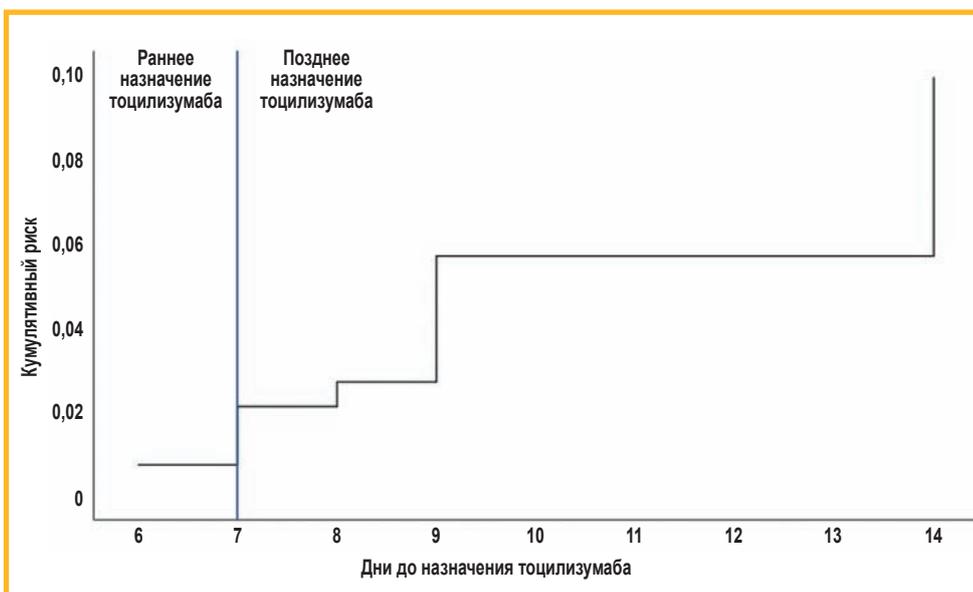


Рис. 3. Кумулятивный риск неблагоприятного исхода (смерть, необходимость инвазивной респираторной поддержки) тем ниже, чем позднее назначен тоцилизумаб при необходимости в СРАР-терапии на 3-й день после введения препарата

Примечание: СРАР (*Continuous Positive Airway Pressure*) – режим искусственной вентиляции легких при создании постоянного положительного давления

Figure 3. The later the administration of tocilizumab, the lower the cumulative hazard of unfavorable outcome (death, need for invasive respiratory support) if CPAP therapy is needed on day 3 after drug administration

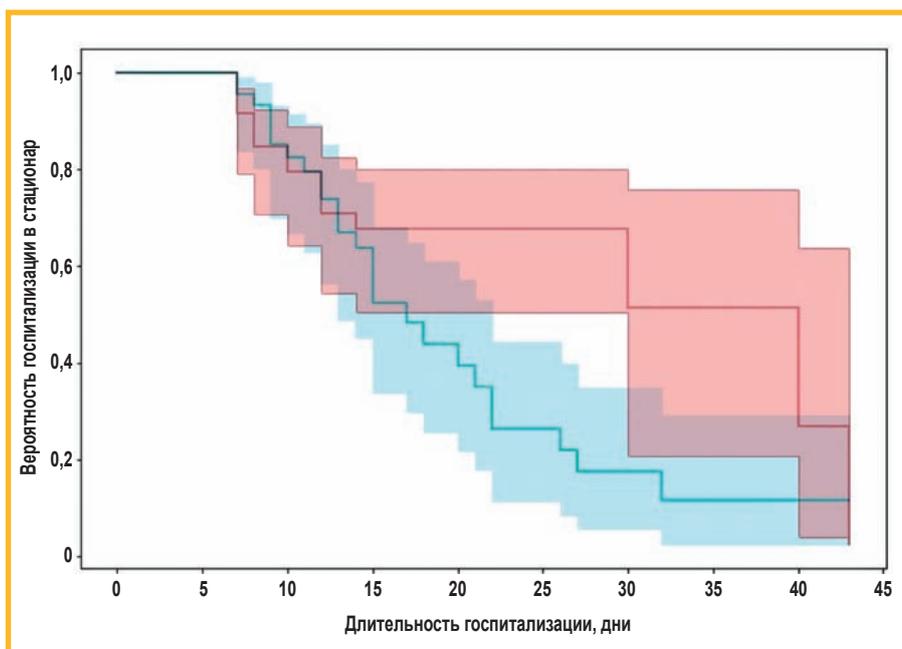


Рис. 4. Тест Нельсона—Аалена для определения длительности лечения при назначении тоцилизумаба ранее или позднее 7 дней от начала заболевания. Длительность нахождения в стационаре меньше при раннем назначении тоцилизумаба.

Примечание: красная линия — группа «позднего» назначения тоцилизумаба, зеленая линия — группа «раннего» назначения тоцилизумаба, голубым и розовым обозначены 95%-ные доверительные интервалы для каждой группы.

Figure 4. Nelson – Aalen test to determine the duration of treatment when prescribing tocilizumab less than or > 7 days from the onset of the disease. The duration of hospitalization was shorter with early administration of tocilizumab.

Note: the red line is the “late” tocilizumab group, the green line is the “early” tocilizumab group, blue and pink indicate 95% confidence intervals for each group.

ра точки отсечения начала терапии тоцилизумабом ($p > 0,05$ для всех).

Обсуждение

Проведено исследование с участием пациентов ($n = 163$), последовательно поступивших в отделение с SARS CoV-2-ассоциированной пневмонией. Все пациенты получили тоцилизумаб в дополнение к терапии, соответствующей Временным методическими рекомендациям Минздрава России. Основным результатом исследования явилось клинически значимое улучшение состояния пациентов, получивших тоцилизумаб в первые 7 дней от начала заболевания. В группе раннего назначения тоцилизумаба продолжительность госпитализации была значимо ниже, чем при позднем назначении препарата, а с каждым днем задержки терапии выживаемость снижалась. Так, каждый день задержки назначения препарата при необходимости СРАР-терапии на 3 день увеличивает риск неблагоприятного исхода в 18 раз.

Выявление пациентов, у которых тоцилизумаб будет эффективен, является ключевым вопросом противовоспалительного лечения COVID-19 [19], особенно учитывая побочные эффекты и осложнения при применении препарата. По данным одного из первых ретроспективных исследований *M.J.Fisher et al.* показано, что при применении тоцилизумаба у пациентов в критическом состоянии, нуждающихся в ИВЛ, не привело к снижению летальности [20]. По результатам других исследований отмечено, что эффективность тоцилизумаба может быть выше, если применять препарат в ранние сроки болезни. В исследовании STOP-COVID ($n = 3\,924$) снижение летальности при применении тоцилизумаба показано только среди пациентов, получивших лечение в течение первых 2 дней от поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии [21]. По данным обсервационных исследований показано, что

у пациентов с тяжелой формой COVID-19 при высокой потребности в кислороде терапия тоцилизумабом не улучшила клинические исходы [13, 14]. В дальнейшем по данным большинства рандомизированных клинических исследований и 1 крупного когортного исследования подтверждена эффективность антагонистов рецепторов IL-6 (в т. ч. тоцилизумаба) в снижении летальности и улучшении исходов [16, 21, 22].

Причиной развития быстро прогрессирующего поражения легких при COVID-19 считается гипериммунный воспалительный ответ, сопровождающийся выбросом различных цитокинов [23]. Унифицированные критерии его диагностики до сих пор отсутствуют. На практике синдром выброса цитокинов предполагается у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией при поражении > 50 % легочной ткани, сопровождающейся снижением $SpO_2 \leq 92\%$, стойкой лихорадкой и повышением содержания лабораторных маркеров воспаления, таких как СРБ ($\geq 100\text{--}400\text{ мг/л}$), ферритина, фибриногена, IL-6, а также D-димера. По результатам мультицентрового рандомизированного клинического исследования CORIMUNO влияния на 28-дневную летальность не выявлено, однако обнаружено значимое снижение частоты комбинированной конечной точки (летальность, применение респираторной поддержки) в первые 14 дней после введения тоцилизумаба [24]. По данным последующего мета-анализа ($n = 10\,930$) установлено снижение 28-дневной летальности при применении тоцилизумаба по сравнению с таковой при обычном лечении [25].

При анализе лабораторных показателей и клинических проявлений у пациентов с COVID-19 ($n > 500$) *R.Caricchio et al.* предложены следующие критерии, отражающие:

- воспаление;
- гибель клеток и повреждение ткани;
- преренальные электролитные нарушения [26].

Данные пациентов на момент включения в исследование совпадают с предложенными *R. Caricchio et al.* критериями (клинические признаки, КТ-картина, повышение уровней ферритина, СРБ, D-димера, ЛДГ и лимфопения).

Согласно полученным данным, уменьшению сроков госпитализации способствовало раннее назначение тоцилизумаба (в первые 7 дней от манифестации заболевания). Уже на 3-й день от начала лечения уровни маркеров воспаления значимо снижались. Однако у умерших пациентов уровни некоторых маркеров воспаления и степень лимфопении были выше исходно, а также на 3-и и 7-е сутки от применения тоцилизумаба. Тем не менее по результатам ROC-анализа ни один маркер не может быть критерием выбора для назначения терапии. По результатам крупного рандомизированного исследования RECOVERY показано, что тоцилизумаб является эффективным средством лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 с гипоксемией и признаками воспаления (СРБ ≥ 75 мг / л). При лечении тоцилизумабом отмечено улучшение выживаемости и шансов на выписку из стационара в течение 28 дней, а также уменьшение вероятности прогрессирования заболевания. Эти преимущества были аналогичными у всех обследованных пациентов, в т. ч. получавших инвазивную и неинвазивную респираторную поддержку или только низкопоточную оксигенотерапию. Аналогичные данные получены *A. Durán-Méndez et al.* Так, при назначении тоцилизумаба отмечено значительное снижение потребности в респираторной поддержке и уровня маркеров воспаления (СРБ и нейтрофилов) у всех пациентов, хотя летальность снизилась только у лиц с тяжелым течением заболевания, но не средней тяжести, когда препарат вводили на ранней воспалительной стадии до 15 дней от начала заболевания [27].

По результатам мета-анализа 64 исследований (из которых 10 – рандомизированные) ($n = 20\ 616$) при сравнении применения тоцилизумаба со стандартной терапией показано снижение летальности при применении тоцилизумаба в сочетании с глюкокортикостероидами у пациентов с COVID-19, повреждением легких и системным гипервоспалительным синдромом, при этом более выраженный эффект отмечен в первые 10 дней от начала заболевания [28].

Противоположные данные получены *D. R. Moreno et al.* по данным обсервационного ретроспективного исследования оптимального времени введения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов ($n = 112$) с COVID-19. Лечение проводилось до или после 10 дней от появления симптомов у 47 и 65 пациентов соответственно. При этом 90-дневная летальность была выше в группе раннего назначения препарата (18,6 % vs 5,0 %; $p = 0,048$), хотя значимых различий 30-дневной летальности не показано, длительность госпитализации была ниже в группе раннего назначения препарата [29]. Также среди зарегистрированных параметров воспаления (ЛДГ, СРБ, D-димер и общее число лимфоцитов) уровень СРБ в сыворотке крови на момент введения тоцилизумаба

был значительно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (208,7 (118,0–270,0) мг / дл vs 153,0 (61,2–238,1) мг / дл; $p = 0,035$) [29].

Учитывая ключевую роль СРБ – суррогатного маркера биологической активности ИЛ-6 – в фармакодинамике блокаторов ИЛ-6, значительная разница показателей летальности между группами предположительно связана с различными исходными уровнями СРБ в сыворотке крови. Более высокая летальность среди пациентов с повышенным уровнем СРБ может подчеркивать важность назначения тоцилизумаба до прогрессирования заболевания [30].

По данным исследования *S. Moiseev et al.*, основанном на ретроспективном сравнении эффектов раннего и позднего назначения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 ($n = 328$), также не выявлено различий влияния времени терапии на прогноз заболевания [31]. Кроме того, более раннее введение тоцилизумаба ассоциировано с более высокой потребностью в ИВЛ (ОШ – 2,507; $p = 0,016$). Однако необходимо отметить, что при проведении данного исследования использовался другой подход определения времени введения препарата, при котором «ранним» считалось назначение тоцилизумаба у пациентов на фоне кислородотерапии и НВЛ, а «поздним» – при проведении инвазивной ИВЛ.

По данным пилотного исследования *Д. Фоминой и соавт.* продемонстрирована эффективность и безопасность применения тоцилизумаба у пациентов разных возрастных групп с COVID-ассоциированным повреждением легочной ткани и признаками «цитокинового шторма». При этом у лиц до 50 лет после терапии тоцилизумабом удалось добиться большей клинической эффективности по сравнению с более старшими пациентами. По степени тяжести состояния и лабораторным критериям самая низкая клиническая эффективность терапии тоцилизумабом отмечена у пациентов старше 70 лет [32]. Авторами настоящего исследования получены аналогичные данные – пациенты старше 60 лет были более коморбидными, склонными к быстрому прогрессированию заболевания, у них отмечена значимо более высокая летальность и длительность госпитализации. Оценка по шкале *National Early Warning Score (NEWS2)* до и после применения тоцилизумаба значимо снизилась по сравнению с исходными показателями. Аналогичные данные получены по результатам других исследований [32–35].

Несмотря на потенциальные преимущества тоцилизумаба у критических больных COVID-19, важно взвесить риск возможных нежелательных явлений, связанных с лекарством. Пациенты, получавшие тоцилизумаб, могут иметь более высокую заболеваемость вторичной бактериальной инфекцией [21].

Ограничение исследования. Исследование обсервационное, ретроспективного характера, размер выборки относительно небольшой, короткий период наблюдения, отсутствие контрольной группы (плацебо) во время лечения по этическим соображениям.

Заключение

Таким образом, у пациентов с COVID-19 при развитии системного воспаления и поражения легких при назначении тоцилизумаба в первые 7 дней от начала заболевания по сравнению с более поздним назначением терапии возможно предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки и ускорить выздоровление.

Необходимы дополнительные исследования для определения критериев отбора пациентов группы риска быстрого прогрессирования заболевания и отдаленных исходов терапии.

Литература

1. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мержоева З.М. и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 15–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.
2. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
3. Зарянова Е.А., Осипова Г.Л., Осипова В.В. Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 616–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625.
4. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А. и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. *Клиническая практика*. 2020; 11 (2): 6–20. DOI: 10.17816/clinpract34182.
5. De Stefano L., Bobbio-Pallavicini F., Manzo A. et al. A “window of therapeutic opportunity” for anti-cytokine therapy in patients with coronavirus disease 2019. *Front. Immunol.* 2020; 11: 572635. DOI: 10.3389/fimmu.2020.572635.
6. Murthy H., Iqbal M., Chavez J.C., Kharfan-Dabaja M.A. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019; 8: 43–52. DOI: 10.2147/ITT.S202015.
7. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.9.
8. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383 (9927): 1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
9. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
10. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
11. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
12. Malgic J., Schoones J.W., Pijls B.G. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72 (11): e742–749. DOI: 10.1093/cid/ciaa1445.
13. Hernández-Mora M.G., Cabello Úbeda A., Prieto-Pérez L. et al. Compassionate use of tocilizumab in severe SARS-CoV2 pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102: 303–309. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.045.
14. Sinha P., Mostaghim A., Bielick C.G. et al. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 99: 28–33. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.023.
15. Angriman F., Ferreyro B.L., Burry L. et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (6): 655–664. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9.
16. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397 (10285): 1637–1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
17. Winthrop K.L., Mariette X. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (9): 1129–1131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218694.
18. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 14 (27.12.2021). Доступно на: https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf
19. Klopfenstein T., Conrozier T., Kadiane-Oussou N.J. et al. Is there still a place for tocilizumab in Coronavirus disease 2019? *Open Forum Infect. Dis.* 2021; 8 (2): ofab013. DOI: 10.1093/ofid/ofab013.
20. Fisher M.J., Raymundo L.A.M., Monteforte M. et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; 103: 536–539. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.021.
21. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181: 41–51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
22. REMAP-CAP Investigators; Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (16): 1491–1502. DOI: 10.1056/nejmoa2100433.
23. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
24. Mariette X., Hermine O., Tharaux P.L. et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: a follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (9): 1241–1243. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2209.
25. WHO rapid evidence appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) working group; Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021; 326 (6): 499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330.
26. Caricchio R., Gallucci M., Dass C. et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323.
27. Durán-Méndez A., Aguilar-Arroyo A.D., Vivanco-Gómez E. et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 19728. DOI: 10.1038/s41598-021-99291-z.
28. Rubio-Rivas M., Forero C.G., Mora-Luján J.M. et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2021; 41 (11): 884–906. DOI: 10.1002/phar.2627.
29. Moreno Diaz R., Amor García M.A., Teigell Muñoz F.J. et al. Does timing matter on tocilizumab administration? Clinical, analytical and radiological outcomes in COVID-19. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2022; 29 (6): 340–345. DOI: 10.1136/ejhpharm-2020-002669.
30. Khiali S., Entezari-Maleki T. Tocilizumab in COVID-19 management: addressing time of starting treatment. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2023; 30 (2): e9. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-003149.
31. Moiseev S., Avdeev S., Tao E. et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): e3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219265.
32. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П. и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172.
33. Nuñez-Ramos J.A., Forero Illera E., Quintero Barrios J.L. et al. Prognostic factors in hospitalized COVID-19 patients at the start of the pandemic in Colombia: a retrospective cohort study. *Cureus*. 2021; 13 (5): e14865. DOI: 10.7759/cureus.14865.
34. Круглова Т.С., Фомина Д.С., Потешкина Н.Г. и др. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (11): 1316–1324. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201248.

35. Mohiuddin Chowdhury A.T.M., Kamal A., Abbas K.U. et al. Efficacy and outcome of remdesivir and tocilizumab combination against dexamethasone for the treatment of severe COVID-19: a randomized controlled trial. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 690726. DOI: 10.3389/fphar.2022.690726.

Поступила: 14.12.22
Принята к печати: 20.04.23

References

- Avdeev S.N., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. et al. [Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 15–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163 (in Russian).
- Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V. [Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 616–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-616-625 (in Russian).
- Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel' I.A. et al. [Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease]. *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11 (2): 6–20. DOI: 10.17816/clinpract34182 (in Russian).
- De Stefano L., Bobbio-Pallavicini F., Manzo A. et al. A “window of therapeutic opportunity” for anti-cytokine therapy in patients with coronavirus disease 2019. *Front. Immunol.* 2020; 11: 572635. DOI: 10.3389/fimmu.2020.572635.
- Murthy H., Iqbal M., Chavez J.C., Kharfan-Dabaja M.A. Cytokine release syndrome: current perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019; 8: 43–52. DOI: 10.2147/ITT.S202015.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.9.
- Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383 (9927): 1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
- Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
- Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
- Malgie J., Schoones J.W., Pijls B.G. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72 (11): e742–749. DOI: 10.1093/cid/ciaa1445.
- Hernández-Mora M.G., Cabello Úbeda A., Prieto-Pérez L. et al. Compassionate use of tocilizumab in severe SARS-CoV2 pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102: 303–309. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.045.
- Sinha P., Mostaghim A., Bielick C.G. et al. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 99: 28–33. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.023.
- Angriman F., Ferreyro B.L., Burry L. et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (6): 655–664. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021; 397 (10285): 1637–1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- Winthrop K.L., Mariette X. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (9): 1129–1131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218694.
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 14 (December 27, 2021). Available at: https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (in Russian).
- Klopfenstein T., Conrozier T., Kadiane-Oussou N.J. et al. Is there still a place for tocilizumab in Coronavirus disease 2019? *Open Forum Infect. Dis.* 2021; 8 (2): ofab013. DOI: 10.1093/ofid/ofab013.
- Fisher M.J., Raymundo L.A.M., Monteforte M. et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; 103: 536–539. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.021.
- Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181: 41–51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
- REMAP-CAP Investigators; Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (16): 1491–1502. DOI: 10.1056/nejmoa2100433.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Mariette X., Hermine O., Tharaux P.L. et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: a follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (9): 1241–1243. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2209.
- WHO rapid evidence appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) working group; Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J. 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.
- Caricchio R., Gallucci M., Dass C. et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323.
- Durán-Méndez A., Aguilar-Arroyo A.D., Vivanco-Gómez E. et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 19728. DOI: 10.1038/s41598-021-99291-z.
- Rubio-Rivas M., Forero C.G., Mora-Luján J.M. et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2021; 41 (11): 884–906. DOI: 10.1002/phar.2627.
- Moreno Diaz R., Amor García M.A., Teigell Muñoz F.J. et al. Does timing matter on tocilizumab administration? Clinical, analytical and radiological outcomes in COVID-19. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2022; 29 (6): 340–345. DOI: 10.1136/ejpharm-2020-002669.
- Khiali S., Entezari-Maleki T. Tocilizumab in COVID-19 management: addressing time of starting treatment. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2023; 30 (2): e9. DOI: 10.1136/ejpharm-2021-003149.
- Moiseev S., Avdeev S., Tao E. et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): e3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219265.
- Fomina D.S., Poteshkina N.G., Beloglazova I.P. et al. [Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172 (in Russian).
- Núñez-Ramos J.A., Forero Illera E., Quintero Barrios J.L. et al. Prognostic factors in hospitalized COVID-19 patients at the start of the pandemic in Colombia: a retrospective cohort study. *Cureus.* 2021; 13 (5): e14865. DOI: 10.7759/cureus.14865.
- Kruglova T.S., Fomina D.S., Poteshkina N.G. et al. [Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021; 93 (11): 1316–1324. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201248 (in Russian).
- Mohiuddin Chowdhury A.T.M., Kamal A., Abbas K.U. et al. Efficacy and outcome of remdesivir and tocilizumab combination against dexamethasone for the treatment of severe COVID-19: a randomized controlled trial. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 690726. DOI: 10.3389/fphar.2022.690726.

Received: December 14, 2022
Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Мержоева Замира Магомедовна – к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Ярошецкий Андрей Игоревич – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: dr.intensivist@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>)

Andrey I. Yaroshetskiy, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: dr.intensivist@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>)

Савко Сергей Алексеевич – студент VI курса Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: bodybagonthriver@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-5377>)

Sergey A. Savko, 6th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: bodybagonthriver@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-5377>)

Краснощечкова Анна Павловна – врач анестезиолог-реаниматолог Университетской клинической больницы № 4 Клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: krasnoshechka@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1368>)

Anna P. Krasnoshechkova, Anesthesiologist-Resuscitator, University Clinical Hospital No.4, Clinical Center, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: krasnoshechka@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1368>)

Мандель Ирина Аркадьевна – к. м. н., доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач анестезиолог-реаниматолог Центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (903) 952-83-37; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>)

Irina A. Mandel, Candidate of Medicine; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Anesthesiologist-Resuscitator, Center for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”; tel.: (903) 952-83-37; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>)

Царева Наталья Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного уч-

реждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Natal'ya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Нуралиева Галия Сериковна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Мержоева З.М., Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования
 Трушенко Н.В., Царева Н.А., Мандель И.А., Нуралиева Г.С., Красношекова А.П. — сбор и обработка материала
 Савко С.А. — статистическая обработка
 Мержоева З.М. — написание текста
 Авдеев С.Н., Ярошецкий А.И. — редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Merzhoeva Z.M., Avdeev S.N. — study concept and design
 Trushenko N.V., Tsareva N.A., Mandel I.A., Nuralieva G.S., Krasnoshechkova A.P. — collection and processing of the material
 Savko S.A. — statistical processing
 Merzhoeva Z.M. — writing text
 Avdeev S.N., Yaroshetskiy A.I. — text editing
 All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

особенности висцеральной патологии при ожоговой болезни, септические поражения и др.

В Саратове Лев Михайлович становится лидером терапевтической и пульмонологической школы, продолжает работу над проблемой травматической патологии, изучает патологию внутренних органов при травме. Благодаря тесным связям коллективов кафедры ВМА им. С.М.Кирова и Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии Минздрава СССР в Саратове создан областной пульмонологический центр.

Под научным руководством Л.М.Клячкина проводилась большая научная, терапевтическая и педагогическая работа по лечению больных хроническими неспецифическими болезнями легких и острыми заболеваниями дыхательных путей. Изучалась эпидемиология неспецифических заболеваний легких в сельских районах Поволжья, разрабатывались принципы диспансеризации пульмонологических больных в условиях поликлиник и медсанчастей промышленных предприятий, оценивалась ее экономическая эффективность, был обоснован метод эндобронхиальной санации с помощью эндобронхиального лаважа, трансназальных промываний бронхов и аэрозольных ингаляций при лечении бронхиальной астмы, предложена методика циркулярных озокеритовых аппликаций на грудную клетку как метода противовоспалительной терапии. В числе основных разработок Л.М.Клячкина необходимо отметить изучение патогенеза, клинической картины и лечения легочных осложнений ожоговой травмы — термические поражения дыхательных путей, пневмонии у обожженных.

В 1983 г. Л.М.Клячкин переехал в Москву и возглавил созданную в Институте усовершенствования врачей Министерства обороны СССР кафедру физиотерапии и курортологии. Л.М.Клячкиным сформирована современная концепция реабилитологии как новой интегративной медицинской дисциплины, а также принципы ее применения в пульмонологии. При изучении возможностей курортной терапии заболеваний легких особое внимание уделялось проблемам климатотерапии, физиотерапии, иммунореабилитации пульмонологических больных, особенностям реабилитации при сочетанной кардиореспираторной патологии, применению респираторной терапии в са-

наторной практике, особенностям легочной патологии и ее лечения у раненых и обожженных.

В 1989 г., прослужив почти 45 лет, Л.М.Клячкин уволился из армии, но продолжал работать на созданной им кафедре до последних дней жизни, исследовал вопросы оптимизации курортной терапии больных хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, зависимости достижения терапевтического эффекта от степени адаптации и состояния иммунной реактивности; немалое значение придавал вопросам реабилитации в пульмонологии.

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Лев Михайлович Клячкин является автором около 600 научных работ, в т. ч. 17 монографий, среди которых — «Острые и хронические пневмонии» (1976), «Бронхиальная астма» (1977), «Клинические лекции по пульмонологии» (1978), «Военно-полевая терапия» (1983), «Пневмония», «Физические методы в пульмонологии» (1997), «Патология внутренних органов при травме», методические рекомендации «Классификация патологических изменений внутренних органов при травме и роль терапевта в их распознавании и лечении» и др.

Под его руководством защищены более 30 кандидатских и докторских диссертаций. Л.М.Клячкин выступал с докладами на многих всесоюзных и республиканских съездах, национальных конгрессах пульмологов, конференциях, заседаниях научных обществ.

За неоценимый вклад в развитие военно-медицинского образования в стране участник Великой Отечественной войны профессор Л.М.Клячкин награжден орденами Отечественной войны II степени, «Знак почета» и «Звезда Вернадского» I степени, 20 медалями, в т. ч. «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За взятие Берлина», «За освобождение Варшавы», «За боевые заслуги», медалью Монгольской Народной республики «За победу над Японией», серебряной медалью И.П.Павлова «За вклад в развитие медицины и здравоохранения», знаками «Отличник здравоохранения», «За отличные успехи в работе», удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки РФ», избран действительным членом-академиком Российской академии естественных наук.