

Влияние тоцилизумаба и антиковидной плазмы на функцию легких при тяжелом течении COVID-19

© Д.А. ЛЕБЕДЕВ, Ю.Х. ДОЛЯ, Г.Е. САВКОВ, М.А. ГОДКОВ, Е.В. КЛЫЧНИКОВА, А.П. ШАКОТЬКО, Д.А. КОСОЛАПОВ, С.Н. КУЗНЕЦОВ, А.М. КВАСНИКОВ, Ю.Н. ВРАБИЙ, К.В. КИСЕЛЕВ, В.Б. ПОЛУЭКТОВА, С.С. ПЕТРИКОВ, К.А. ПОПУГАЕВ

ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) развивается у 25–30% пациентов. Повреждение легких проявляется острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), что типично для тяжелого течения заболевания. Основным методом лечения является иммунобиологическая терапия, включающая в себя применение моноклональных антител — блокаторов рецепторов IL-6 и свежзамороженной плазмы от доноров-реконвалесцентов (рСЗП).

Цель исследования. Оценить влияние тоцилизумаба и рСЗП на газообменную функцию легких у пациентов с COVID-19, нуждающихся в реанимационных мероприятиях.

Материал и методы. В исследование вошли 26 пациентов, которые были распределены в две группы: пациенты 1-й группы получали тоцилизумаб, пациенты 2-й группы — тоцилизумаб в комбинации с рСЗП. У пациентов оценивали кислотно-основное состояние артериальной крови, длительность госпитализации и пребывания в ОРИТ, длительность и параметры респираторной поддержки.

Результаты. На фоне введения тоцилизумаба улучшается оксигенация на 3-и сутки ($p=0,01$) с момента введения препарата. Мы не выявили статистически значимого различия в изучаемых параметрах у больных исследованных групп.

Заключение. Использование тоцилизумаба приводит к нормализации и статистически значимому повышению напряжения кислорода в артериальной крови, насыщения гемоглобина кислородом и соотношения P/f в течение 3 сут с момента введения препарата. Учитывая отсутствие разницы между группами, следует отметить, что использование свежзамороженной плазмы от доноров-реконвалесцентов не влияет ни на газообменную функцию легких, ни на параметры проводимой респираторной поддержки.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, цитокиновый шторм, респираторный дистресс-синдром, респираторная поддержка.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лебедев Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6498-7658>
Доля Ю.Х. — <https://orcid.org/0009-0006-9564-8986>
Савков Г.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3703-4955>
Годков М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0854-8076>
Клычникова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>
Шакотько А.П. — e-mail: apsh1403@mail.ru
Косолапов Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6655-1273>
Кузнецов С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8141-295X>
Квасников А.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2136-9010>
Врабий Ю.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3860-5120>
Киселев К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>
Полуэктова В.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-5053-0312>
Петриков С.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>
Попугаев К.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>
Автор, ответственный за переписку: Лебедев Д.А. — e-mail: lebter@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лебедев Д.А., Доля Ю.Х., Савков Г.Е., Годков М.А., Клычникова Е.В., Шакотько А.П., Косолапов Д.А., Кузнецов С.Н., Квасников А.М., Врабий Ю.Н., Киселев К.В., Полуэктова В.Б., Петриков С.С., Попугаев К.А. Влияние тоцилизумаба и антиковидной плазмы на функцию легких при тяжелом течении COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;4:72–80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202304172>

Impact of Tocilizumab and convalescent plasma on lung function in severe COVID-19

© D.A. LEBEDEV, YU.KH. DOLYA, G.E. SAVKOV, M.A. GODKOV, E.V. KLYCHNIKOVA, A.P. SHAKOTKO, D.A. KOSOLAPOV, S.N. KUZNETSOV, A.M. KVASNIKOV, YU.N. VRABIY, K.V. KISELEV, V.B. POLUEKTOVA, S.S. PETRIKOV, K.A. POPUGAEV

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Severe COVID-19 occurs in 25—30% of patients. Lung injury is manifested by acute respiratory distress syndrome (ARDS). This event is typical for severe course of disease. The main treatment is immunobiological therapy involving monoclonal antibodies (interleukin-6 receptor blockers) and convalescent plasma.

Objective. To evaluate the effect of Tocilizumab and convalescent plasma on gas exchange function of lungs in patients with severe COVID-19.

Material and methods. The study included 26 patients. All patients were divided into 2 groups: group I — Tocilizumab alone, group II — Tocilizumab with convalescent plasma. We assessed acid-base status of arterial blood, hospital- and ICU-stay, duration and parameters of respiratory support.

Results. Tocilizumab significantly improves oxygenation after 3 days ($p=0.01$). We found no significant between-group difference in other parameters.

Conclusion. Tocilizumab contributes to normalization and significant increment of oxygen tension in arterial blood, oxygen saturation and P/f ratio within three days after the first injection of the drug. Convalescent plasma does not affect gas exchange function of lungs and parameters of respiratory support.

Keywords: coronavirus, COVID-19, inflammation, cytokine storm, respiratory distress syndrome, respiratory support.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Lebedev D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6498-7658>

Dolya Yu.Kh. — <https://orcid.org/0009-0006-9564-8986>

Savkov G.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3703-4955>

Godkov M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0854-8076>

Klychnikova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

Shakotko A.P. — e-mail: apsh1403@mail.ru

Kosolapov D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6655-1273>

Kuznetsov S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8141-295X>

Kvasnikov A.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2136-9010>

Vrabiya Yu.N. — <https://orcid.org/0000-0003-3860-5120>

Kiselev K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>

Poluektova V.B. — <https://orcid.org/0000-0002-5053-0312>

Petrikov S.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Popugaev K.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

Corresponding author: Lebedev D.A. — e-mail: lebter@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Lebedev DA, Dolya YuKh, Savkov GE, Godkov MA, Klychnikova EV, Shakotko AP, Kosolapov DA, Kuznetsov SN, Kvasnikov AM, Vrabiya YuN, Kiselev KV, Poluektova VB, Petrikov SS, Popugaev KA. Impact of Tocilizumab and convalescent plasma on lung function in severe COVID-19. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2023;4:72–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202304172>

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала пятой пандемией вирусных заболеваний начиная с эпидемии гриппа в 1918 г. Первые случаи COVID-19 зарегистрированы в г. Ухань (КНР), заболевание быстро распространилось по всему миру [1]. Основным звеном патогенеза заболевания является дисбаланс иммунного ответа с последующим повреждением легких, развитием коагулопатии и полиорганной дисфункции. Тяжелое течение COVID-19 развивается у 25—30% пациентов. Повреждение легких проявляется острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), что типично для тяжелого течения заболевания [2].

Основой лечения COVID-19 является противовирусная, антитромботическая, гормональная и иммунобиологическая терапия. Последнее направление является

ключевым. Наибольшую доказательную базу имеют моноклональные антитела — блокаторы рецепторов IL-6, терапия которыми включена в национальные и международные протоколы и благоприятно влияет на исходы заболевания [3]. Еще одно важное направление иммунобиологической терапии — применение свежемороженой плазмы от доноров-реконвалесцентов (рСЗП), патогенетическим обоснованием которого является пассивная иммунизация [4, 5].

Несмотря на подтверждение влияния иммунобиологической терапии на исход заболевания, отсутствуют данные о влиянии ее на газообменную функцию легких и параметры проводимой респираторной поддержки. В связи с этим проведено представленное исследование.

Цель исследования — оценить влияние тоцилизумаба и рСЗП на газообменную функцию легких у пациентов с COVID-19, нуждающихся в реанимационных мероприятиях.

Материал и методы

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; подтвержденная коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (результаты полимеразной цепной реакции, характерная картина вирусной пневмонии при компьютерной томографии (КТ) и определенные клинические признаки); наличие вирусной пневмонии; необходимость применения высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) и/или неинвазивной масочной вентиляции легких (НИВЛ).

Степень тяжести состояния пациентов при поступлении оценивали по шкалам APACHE II, NEWS, органный дисфункцию — по шкале SOFA. Результаты КТ легких при поступлении и в динамике оценивали по единому стандарту классификации вирусных пневмоний по степени тяжести.

При появлении признаков цитокинового шторма пациенты поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где им вводили тоцилизумаб в качестве патогенетической терапии, основываясь на актуальных на момент проведения исследования временных методических рекомендациях Минздрава России (версия 5) [6]. Использование рСЗП на момент проведения исследования не было обязательным, поэтому ее получили только некоторые пациенты, отобранные случайным образом. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №1-22 от 11.01.22).

Всех включенных в исследование пациентов распределили в две группы согласно следующим критериям: 1-ю группу составили пациенты, получившие в качестве иммунобиологической терапии только тоцилизумаб; 2-ю группу составили пациенты, получившие тоцилизумаб в комбинации с рСЗП.

У пациентов за 30 мин до введения препаратов (первая исследовательская точка) проводили забор артериальной крови для анализа кислотно-основного состояния (КОС), а также через 24 ч (вторая исследовательская точка) и на 3-и сутки (третья исследовательская точка). Вместе с параметрами КОС крови (PaO_2 , PaCO_2 , соотношение P/f, сатурация кислородом) оценивали следующие параметры: частоту дыхания (ЧД), длительность проведения и параметры ВПО и НИВЛ, длительность госпитализации и пребывания в ОРИТ.

Первичная конечная точка исследования: динамика параметров газообмена (PaO_2 , соотношение P/f, PaCO_2) на фоне проводимой терапии. Вторичные конечные точки исследования: динамика параметров респираторной поддержки (РП), длительность проведения РП, длительность пребывания в ОРИТ и госпитализации.

Пациенты получали этиотропную (азитромицин в комбинации с гидроксихлорохином), антитромботическую (препараты низкомолекулярного гепарина), антибактериальную, инфузионную терапию и РП. Не проводили терапию глюкокортикостероидными гормонами (ГКСГ), эффективность которых доказана позднее [7]. РП включала в себя ВПО и масочную НИВЛ. Всем пациентам, нуждавшимся в респираторной терапии, проводили позиционирование в течение не менее 12 ч в сутки.

Исследование КОС и газов артериальной крови выполняли на анализаторе кислотно-щелочного и газового состава крови ABL 800 (Radiometer Medical ApS, Дания).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность осуществляли методом Шапиро-Уилка, сравнение групп — методом Манна-Уитни, оценку корреляций — корреляцией Спирмена. Сравнение качественных признаков между группами проводили с помощью критерия хи-квадрат (χ^2), сравнение параметров внутри групп (зависимые параметры) — с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Исследование было проспективным, проведено в первую волну пандемии SARS-CoV-2 в России (апрель — июнь 2020 г.) на базе ОРИТ инфекционного корпуса института ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». В исследование включены 26 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 31 до 83 лет (медиана 59 лет, средний возраст $58,23 \pm 10,31$ года), 15 мужчин и 11 женщин.

1-ю группу составили 14 пациентов (7 мужчин и 7 женщин), получившие в качестве терапии только тоцилизумаб; 2-ю группу составили 12 пациентов (8 мужчин и 4 женщины), получившие тоцилизумаб в комбинации с рСЗП. Группы исходно не различались по тяжести клинического состояния, степени поражения легких и агрессивности проводимой РП (табл. 1, 2).

Сравнительный анализ групп проведен по следующим критериям: показатели КОС и газов артериальной крови, насыщения крови кислородом (сатурации) при дыхании атмосферным воздухом и при проведении РП, ЧД, параметры ВПО и НИВЛ. Этот анализ проводили на следующих временных точках: за 30 мин до введения тоцилизумаба и рСЗП (первая исследовательская точка — см. табл. 2), через 24 ч (вторая исследовательская точка — табл. 3), на 3-и сутки (третья исследовательская точка — табл. 4).

Таблица 1. Сравнение групп по тяжести состояния пациентов при их поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии

Table 1. Scores at admission to ICU in both groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Оценка по шкале NEWS	7,07±1,50	6,25±1,21	0,2
Оценка по шкале APACHE II	25,00±4,86	22,58±4,42	0,4
Оценка по шкале SOFA	11,86±3,41	9,83±2,64	0,3
Степень поражения легких по данным КТ	3,21±0,67	2,58±0,65	0,2

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). КТ — компьютерная томография. Степень поражения легких: КТ-0 — отсутствие признаков вирусной пневмонии, КТ-1 — легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25%, КТ-2 — умеренная пневмония, поражено 25–50% легких, КТ-3 — среднетяжелая пневмония, поражено 50–75% легких, КТ-4 — тяжелая форма пневмонии, поражено более 75% легких.

Таблица 2. Сравнение групп в первой исследовательской точке (за 30 мин до введения тоцилизумаба и свежемороженой плазмы от доноров-реконвалесцентов)**Table 2. Comparison of groups at the first study point (30 min before administration of Tocilizumab and convalescent plasma)**

Показатели	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
КОС артериальной крови			
PaO ₂ , мм рт.ст.	61,00 (59,00; 61,00)	59,00 (56,50; 60,00)	0,1
PaCO ₂ , мм рт.ст.	30,00 (30,00; 32,00)	30,00 (28,00; 31,00)	0,2
соотношение P/f	290,00 (281,00; 290,00)	280,00 (268,50; 285,00)	0,04
Сатурация и ЧД			
SpO ₂ при дыхании атмосферным воздухом, %	87,00 (82,00; 89,00)	89,00 (85,00; 94,00)	0,1
SpO ₂ при РП, %	97,00 (94,00; 98,00)	97,50 (94,50; 99,50)	0,4
ЧД, мин ⁻¹	19,50 (18,00; 22,00)	21,50 (19,00; 23,00)	0,3
Параметры ВПО			
Поток, л/мин	50,00 (45,00; 50,00)	40,00 (27,50; 52,50)	0,5
FiO ₂ , %	70,00 (53,00; 72,00)	50,00 (42,50; 66,00)	0,5
Параметры НИВЛ			
давление поддержки, см водн.ст.	10,00 (7,00; 14,00)	12,00 (8,00; 14,00)	0,6
ПДКВ, см водн.ст.	8,00 (5,00; 10,00)	6,00 (5,00; 8,00)	0,7
FiO ₂ , %	50,00 (50,00; 55,00)	50,00 (45,00; 50,00)	0,3

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего (1-го) и верхнего (3-го) квартилей. КОС — кислотно-щелочное состояние; PaO₂ — парциальное давление кислорода; PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа; SpO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация); ЧД — частота дыхания; НИВЛ — неинвазивная масочная вентиляция легких; ПДКВ — положительное давление в конце выдоха; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси.

Таблица 3. Сравнение групп во второй исследовательской точке (через 24 ч после введения препаратов)**Table 3. Comparison of groups at the second study point (24 hours after administration of Tocilizumab and convalescent plasma)**

Показатели	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
КОС артериальной крови			
PaO ₂ , мм рт.ст.	61,50 (60,00; 63,00)	59,00 (57,50; 61,00)	0,1
PaCO ₂ , мм рт.ст.	30,50 (30,00; 32,00)	31,00 (30,00; 31,50)	0,9
соотношение P/f	292,50 (285,00; 300,00)	280,00 (273,50; 290,00)	0,1
Сатурация и ЧД			
SpO ₂ при дыхании атмосферным воздухом, %	87,00 (85,00; 90,00)	88,50 (83,50; 90,00)	1,0
SpO ₂ при РП, %	98,00 (97,00; 99,00)	97,00 (96,00; 98,00)	0,2
ЧД, мин ⁻¹	19,50 (18,00; 20,00)	20,00 (19,00; 21,50)	0,3
Параметры ВПО			
поток, л/мин	45,00 (30,00; 50,00)	45,00 (35,00; 60,00)	0,9
FiO ₂ , %	60,00 (50,00; 72,00)	55,00 (50,00; 70,00)	0,7
Параметры НИВЛ			
давление поддержки, см водн.ст.	10,00 (7,00; 13,00)	10,00 (8,00; 12,00)	1,0
ПДКВ, см водн.ст.	7,50 (5,00; 10,00)	5,00 (5,00; 8,00)	0,4
FiO ₂ , %	50,00 (45,00; 55,00)	50,00 (50,00; 60,00)	0,3

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего (1-го) и верхнего (3-го) квартилей. КОС — кислотно-щелочное состояние; PaO₂ — парциальное давление кислорода; PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа; SpO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация); ЧД — частота дыхания; НИВЛ — неинвазивная масочная вентиляция легких; ПДКВ — положительное давление в конце выдоха; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси.

В **табл. 5** представлен сравнительный анализ групп по длительности госпитализации и длительности проведения РП. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различия между группами.

Таким образом, группы не различались по проанализированным параметрам ни в одной из исследовательских точек, что свидетельствует об отсутствии влияния рСЗП на газообменную функцию легких (оксигенацию, декарбонирование) и на динамику параметров проводимой РП. Не найдены различия между группами в длительности госпитализации и пребывания в ОРИТ. На **рис. 1, 2** представлены изменения газов артериальной крови (PaO₂ и PaCO₂)

в динамике. На **рис. 3** представлена динамика соотношения P/f во всех исследовательских точках.

Графики демонстрируют статистически значимое улучшение параметров газообмена у пациентов обеих групп, что свидетельствует об отсутствии влияния на данные параметры рСЗП. Это означает, что улучшение происходит на фоне введения тоцилизумаба.

В **табл. 6** приведен сравнительный анализ динамики исследуемых параметров в пределах каждой из групп между исследовательскими точками.

Группы не имели статистически значимых различий между первой и второй исследовательскими точками. Ста-

Таблица 4. Сравнение групп в третьей исследовательской точке (на 3-и сутки с момента введения препаратов)

Table 4. Comparison of groups at the third study point (3 days after administration of Tocilizumab and convalescent plasma)

Показатели	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
КОС артериальной крови			
pO_2 , мм рт.ст.	63,50 (60,00; 68,00)	67,50 (61,50; 70,00)	0,3
pCO_2 , мм рт.ст.	30,00 (29,00; 32,00)	31,00 (30,00; 31,00)	0,4
соотношение P/f	304,00 (300,00; 333,00)	321,00 (292,00; 333,00)	0,6
Сатурация и ЧД			
SpO_2 при дыхании атмосферным воздухом, %	90,00 (87,00; 91,00)	88,50 (82,50; 90,00)	0,2
SpO_2 при РП, %	97,00 (96,00; 98,50)	99,00 (97,00; 100,00)	0,1
ЧД, мин ⁻¹	19,50 (18,00; 22,00)	20,00 (19,00; 20,50)	0,8
Параметры ВПО			
поток, л/мин	45,00 (37,50; 50,00)	50,00 (35,00; 60,00)	0,4
FiO_2 , %	53,40 (42,50; 62,50)	60,00 (48,00; 70,00)	0,4
Параметры НИВЛ			
давление поддержки, см водн.ст.	10,00 (8,00; 13,00)	8,00 (8,00; 12,00)	0,3
ПДКВ, см водн.ст.	8,00 (8,00; 8,00)	8,00 (5,00; 8,00)	0,2
FiO_2 , %	50,00 (45,00; 50,00)	50,00 (45,00; 60,00)	1,0

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего (1-го) и верхнего (3-го) квартилей. КОС — кислотно-щелочное состояние; PaO_2 — парциальное давление кислорода; $PaCO_2$ — парциальное давление углекислого газа; SpO_2 — насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация); ЧД — частота дыхания; НИВЛ — неинвазивная масочная вентиляция легких; ПДКВ — положительное давление в конце выдоха; FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой смеси.

Таблица 5. Сравнение групп по длительности госпитализации и длительности проведения респираторной поддержки

Table 5. Duration of hospital-stay and respiratory support in both groups

Показатели	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Длительность госпитализации, койко-дни	18,50 (15,00; 21,00)	19,00 (15,00; 32,50)	0,7
Длительность пребывания в ОРИТ, койко-дни	11,00 (8,00; 15,00)	14,50 (9,50; 25,00)	0,3
Длительность проведения респираторной поддержки, сут	7,00 (5,00; 11,00)	6,50 (5,00; 15,00)	0,8

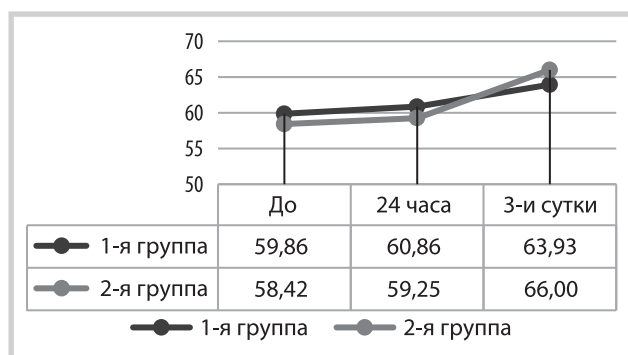
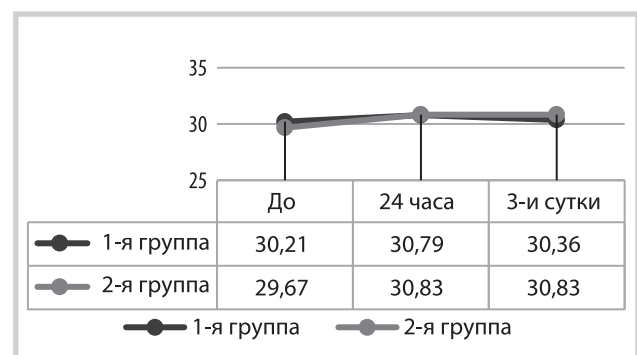
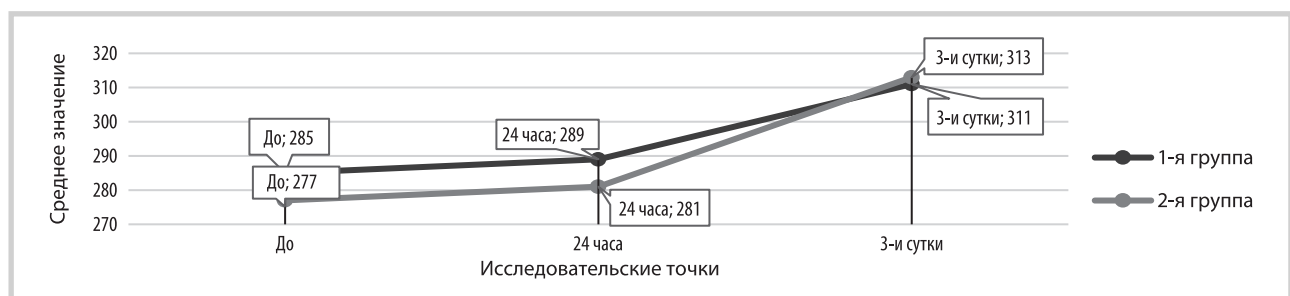
Рис. 1. Динамика изменения среднего значения PaO_2 .Fig. 1. Mean PaO_2 .Рис. 2. Динамика изменения среднего значения $PaCO_2$.Fig. 2. Mean $PaCO_2$.

Рис. 3. Динамика изменения среднего значения соотношения P/f.

Fig. 3. Mean P/f ratio.

Таблица 6. Парные сравнения исследуемых параметров в пределах каждой из групп
 Table 6. Pairwise comparisons of parameters within each group

показатели	30 мин до введения тозилузамаба и рСЗП — 24 ч после введения					
	1-я группа		2-я группа			
	за 30 мин до введения	24 ч после введения	за 30 мин до введения	24 ч после введения		
		<i>p</i>		<i>p</i>		
PaO ₂ , мм рт.ст.	61,50 (59,00; 61,00)	61,50 (60,00; 63,00)	0,06	59,00 (56,50; 60,00)	59,00 (57,50; 61,00)	0,3
PaCO ₂ , мм рт.ст.	30,00 (30,00; 32,00)	30,50 (30,00; 32,00)	0,1	30,00 (28,00; 31,00)	31,00 (30,00; 31,50)	0,06
Соотношение P/f	290,00 (281,00; 290,00)	292,50 (285,00; 300,00)	0,1	280,00 (268,50; 285,00)	280,00 (273,50; 290,00)	0,4
SpO ₂ при дыхании атмосферным воздухом, %	87,00 (82,00; 89,00)	87,00 (85,00; 90,00)	0,3	89,00 (85,00; 94,00)	88,50 (83,50; 90,00)	0,03
SpO ₂ при РП, %	97,00 (94,00; 98,00)	98,00 (97,00; 99,00)	0,2	97,50 (94,50; 99,50)	97,00 (96,00; 98,00)	0,6
ЧД, мин ⁻¹	19,50 (18,00; 22,00)	19,50 (18,00; 20,00)	0,2	21,50 (19,00; 23,00)	20,00 (19,00; 21,50)	0,3
Поток, л/мин	50,00 (45,00; 50,00)	45,00 (30,00; 50,00)	0,5	40,00 (27,50; 52,50)	45,00 (35,00; 60,00)	0,1
FiO ₂ , % (ВПО)	70,00 (53,00; 72,00)	60,00 (50,00; 72,00)	0,6	50,00 (42,50; 66,00)	55,00 (50,00; 70,00)	0,2
Давление поддержки, см водн.ст.	10,00 (7,00; 14,00)	10,00 (7,00; 13,00)	0,6	12,00 (8,00; 14,00)	10,00 (8,00; 12,00)	1,0
ПДКВ, см водн.ст.	8,00 (5,00; 10,00)	7,50 (5,00; 10,00)	0,1	6,00 (5,00; 8,00)	5,00 (5,00; 8,00)	1,0
FiO ₂ , % (НИВЛ)	50,00 (50,00; 55,00)	50,00 (45,00; 55,00)	0,5	50,00 (45,00; 50,00)	50,00 (50,00; 60,00)	0,7
	24 ч после введения — 3-и сутки после введения					
показатели	1-я группа		2-я группа			
	24 ч после введения	3-и сутки после введения	24 ч после введения	3-и сутки после введения		
		<i>p</i>		<i>p</i>		
PaO ₂ , мм рт.ст.	61,50 (60,00; 63,00)	63,50 (60,00; 68,00)	59,00 (57,50; 61,00)	67,50 (61,50; 70,00)	0,01	
PaCO ₂ , мм рт.ст.	30,50 (30,00; 32,00)	30,00 (29,00; 32,00)	31,00 (30,00; 31,50)	31,00 (30,00; 31,00)	1,0	
Соотношение P/f	292,50 (285,00; 300,00)	304,00 (300,00; 333,00)	280,00 (273,50; 290,00)	321,00 (292,00; 333,00)	0,01	
SpO ₂ при дыхании атмосферным воздухом, %	87,00 (85,00; 90,00)	90,00 (87,00; 91,00)	88,50 (83,50; 90,00)	88,50 (82,50; 90,00)	0,4	
SpO ₂ при РП, %	98,00 (97,00; 99,00)	97,00 (96,00; 98,50)	97,00 (96,00; 98,00)	99,00 (97,00; 100,00)	0,02	
ЧД, мин ⁻¹	19,50 (18,00; 20,00)	19,50 (18,00; 22,00)	20,00 (19,00; 21,50)	20,00 (19,00; 20,50)	0,6	
Поток, л/мин	45,00 (30,00; 50,00)	45,00 (37,50; 50,00)	45,00 (35,00; 60,00)	50,00 (35,00; 60,00)	0,2	
FiO ₂ , % (ВПО)	60,00 (50,00; 72,00)	53,40 (42,50; 62,50)	55,00 (50,00; 70,00)	60,00 (48,00; 70,00)	1,0	
Давление поддержки, см водн.ст.	10,00 (7,00; 13,00)	10,00 (8,00; 13,00)	10,00 (8,00; 12,00)	8,00 (8,00; 12,00)	0,3	
ПДКВ, см водн.ст.	7,50 (5,00; 10,00)	8,00 (8,00; 8,00)	5,00 (5,00; 8,00)	8,00 (5,00; 8,00)	1,0	
FiO ₂ , % (НИВЛ)	50,00 (45,00; 55,00)	50,00 (45,00; 50,00)	50,00 (50,00; 60,00)	50,00 (45,00; 60,00)	0,3	

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 6. Парные сравнения исследуемых параметров в пределах каждой из групп (Окончание)
Table 6. Pairwise comparisons of parameters within each group

показатели	30 мин до введения тоцилизумаба и рСЗП — 3-и сутки после введения			
	1-я группа		2-я группа	
	За 30 мин до введения	3-и сутки после введения	За 30 мин до введения	3-и сутки после введения
PaO ₂ , мм рт.ст.	61,00 (59,00; 61,00)	63,50 (60,00; 68,00)	59,00 (56,50; 60,00)	67,50 (61,50; 70,00)
PaCO ₂ , мм рт.ст.	30,00 (30,00; 32,00)	30,00 (29,00; 32,00)	30,00 (28,00; 31,00)	31,00 (30,00; 31,00)
Соотношение P/f	290,00 (281,00; 290,00)	304,00 (300,00; 333,00)	280,00 (268,50; 285,00)	321,00 (292,00; 333,00)
SpO ₂ при дыхании атмосферным воздухом, %	87,00 (82,00; 89,00)	90,00 (87,00; 91,00)	89,00 (85,00; 94,00)	88,50 (82,50; 90,00)
SpO ₂ при РП, %	97,00 (94,00; 98,00)	97,00 (96,00; 98,50)	97,50 (94,50; 99,50)	99,00 (97,00; 100,00)
ЧД, мин ⁻¹	19,50 (18,00; 22,00)	19,50 (18,00; 22,00)	21,50 (19,00; 23,00)	20,00 (19,00; 20,50)
Поток, л/мин	50,00 (45,00; 50,00)	45,00 (37,50; 50,00)	40,00 (27,50; 52,50)	50,00 (35,00; 60,00)
FiO ₂ , % (ВПО)	70,00 (53,00; 72,00)	53,40 (42,50; 62,50)	50,00 (42,50; 66,00)	60,00 (48,00; 70,00)
Давление поддержки, см водн.ст.	10,00 (7,00; 14,00)	10,00 (8,00; 13,00)	12,00 (8,00; 14,00)	8,00 (8,00; 12,00)
ПДКВ, см водн.ст.	8,00 (5,00; 10,00)	8,00 (8,00; 8,00)	6,00 (5,00; 8,00)	8,00 (5,00; 8,00)
FiO ₂ , % (НИВЛ)	50,00 (50,00; 55,00)	50,00 (45,00; 50,00)	50,00 (45,00; 50,00)	50,00 (45,00; 60,00)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (1-го и верхнего (3-го) квартилей). PaO₂ — парциальное давление кислорода; PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа; SpO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация); ЧД — частота дыхания; ПДКВ — положительное давление в конце выдоха; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси; РП — респираторная поддержка; рСЗП — свежемороженая плазма от доноров-реконвалесцентов.

статистически значимые различия показателей, отражающих оксигенацию, появляются между второй и третьей исследовательскими точками. Медиана PaO₂ в 1-й группе через 24 ч с момента введения тоцилизумаба составляла 61,50 мм рт.ст. и увеличилась до 63,50 мм рт.ст. на 3-и сутки (p=0,04), во 2-й группе — с 59,00 мм рт.ст. увеличилась до 67,50 мм рт.ст. (p=0,01). Медиана соотношения P/f в 1-й группе возрастала с 292,50 до 304,00 на 3-и сутки (p=0,04), во 2-й группе — с 280,00 до 321,00 (p=0,01). Медианы сатурации при дыхании атмосферным воздухом между второй и третьей исследовательскими точками статистически значимо различались только в 1-й группе (87% и 90% соответственно, p=0,03), а при РП — только во 2-й группе (97% и 99% соответственно, p=0,02). Между первой и третьей исследовательскими точками показатели как 1-й группы, так и 2-й группы демонстрируют статистически значимые различия. Медиана PaO₂ в 1-й группе до введения тоцилизумаба составляла 61,00 мм рт.ст. и увеличилась до 63,50 мм рт.ст. на 3-и сутки (p=0,01), во 2-й группе — с 59,00 мм рт.ст. увеличилась до 67,50 мм рт.ст. (p=0,01). Медиана соотношения P/f в 1-й группе возрастала с 290,00 до 304,00 на 3-и сутки (p=0,01), во 2-й группе — с 280,00 до 321,00 (p=0,01). Показатель сатурации при дыхании атмосферным воздухом между первой и третьей исследовательскими точками статистически значимо различался только в 1-й группе: отмечено улучшение с 87% до 90% (p=0,02).

Обсуждение

Полученные нами данные демонстрируют статистически значимое улучшение параметров оксигенации на фоне использования тоцилизумаба спустя 72 ч после его введения, что доказывает благоприятное воздействие препарата на изучаемые параметры.

Основные результаты проведенного исследования заключаются в следующем: на фоне использования тоцилизумаба происходит статистически значимое улучшение оксигенирующей функции легких; использование рСЗП в комбинации с тоцилизумабом не приводит к дополнительным благоприятным эффектам, влияющим на газообменную функцию легких; использование рСЗП в комбинации с тоцилизумабом приводит к статистически значимому увеличению длительности проведения РП, длительности пребывания пациентов в ОРИТ и в клинике.

Основным звеном в патогенезе COVID-19 является цитокиновый шторм, или синдром высвобождения цитокинов. Тяжесть течения заболевания и повреждения легких обусловлены главным образом его выраженностью [2]. В этой связи предложен тоцилизумаб как наиболее изученный представитель моноклональных антител — блокаторов рецепторов IL-6 [3].

К моменту начала представленного исследования тоцилизумаб уже был рекомендован к использованию у пациентов при цитокиновом шторме и уже были опубликованы первые исследования его клинической эффективности [6]. В этой связи было невозможно реализовать дизайн исследования, который предполагал бы наличие группы пациентов, которым не вводились бы моноклональные антитела — блокаторы рецепторов IL-6 при развитии цитокинового шторма и отсутствии противопоказаний. По причине отсутствия на момент исследования убедительной доказательной базы использования рСЗП и ГКСГ в нашем исследовании пациенты не получали ГКСГ, и бы-

ли выделены две группы в зависимости от факта использования рСЗП.

Таким образом, представленное исследование является уникальным, повторение его дизайна уже невозможно в настоящее время по этическим соображениям. Проведенное исследование можно рассматривать в качестве модели, во-первых, влияния тоцилизумаба и, во-вторых, рСЗП на газообменную функцию легких у пациентов с цитокиновым штормом на фоне COVID-19.

У пациентов 1-й группы уровень PaO_2 нормализовался и статистически значимо повышался уже через 24 ч после введения тоцилизумаба. К 3-м суткам происходило не только дальнейшее возрастание уровня PaO_2 , но и повышение и нормализация SpO_2 и соотношения P/f. У пациентов 2-й группы (с комбинированной терапией тоцилизумабом и рСЗП) нормализация и повышение PaO_2 , SpO_2 и P/f происходили к 3-м суткам. По нашему мнению, полученная динамика параметров газообмена связана исключительно с влиянием тоцилизумаба на течение цитокинового шторма и паренхиму легких. Эту точку зрения подтвердили многочисленные исследования, в том числе и многоцентровые, статистически значимо доказавшие клиническую эффективность тоцилизумаба. Терапия тоцилизумабом улучшала выживаемость, повышала шансы пациента выписаться из стационара к 28-м суткам от начала заболевания, уменьшала вероятность прогрессирования заболевания с необходимостью перевода пациента с НИВЛ на ИВЛ [8]. Складывается впечатление, что своевременное использование моноклональных антител — блокаторов рецепторов IL-6, в частности тоцилизумаба, является одной из немногих, а возможно, единственной терапевтической опцией, способной в наиболее тяжелых случаях изменить течение заболевания на благоприятное.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных оценке эффективности терапии тоцилизумабом, подавляющее большинство оценивали клиническую эффективность препарата. Нам не удалось найти работ, которые бы изучали влияние тоцилизумаба на газообменную функцию легких у нуждавшихся в реанимационных мероприятиях пациентов с COVID-19 и развившимся цитокиновым штормом.

В литературе также есть данные о том, что использование тоцилизумаба не снижает частоту интубации трахеи и летальность [9]. Эти данные, безусловно, заслуживают внимания и интерпретации. Известно, что применение моноклональных антител — блокаторов IL-6 противопоказано при наличии бактериального воспаления, поскольку приводит к развитию неконтролируемого сепсиса и летального исхода [10]. При COVID-19 бактериальные инфекционные осложнения являются частыми, а у находящихся в ОРИТ пациентов — типичными. С другой стороны, все моноклональные антитела — блокаторы IL-6, и тоцилизумаб в том числе, сохраняют свои фармакодинамические эффекты в течение 2—4 нед [4]. Даже в том случае, когда введение тоцилизумаба проводят при отсутствии бактериальных осложнений, вполне реальны клинические ситуации, когда данные осложнения могут развиваться спустя несколько суток или недель на фоне еще сохраняющихся фармакодинамических эффектов препарата. В представленном исследовании ни в одном из наблюдений не развивался сепсис и не было летального исхода.

Еще одним направлением иммунобиологической терапии является использование рСЗП [5]. Наше исследование

не выявило дополнительного благоприятного воздействия ни на газообменную функцию легких, ни на параметры РП при использовании рСЗП в комбинации с тоцилизумабом. Этот результат является чрезвычайно важным и в основном согласуется с многочисленными данными, которые были получены гораздо позже [11]. Следует отметить, что, как и в ситуации с тоцилизумабом, выполнено значительное количество исследований, которые оценивают клиническую эффективность рСЗП [12], но нам не удалось найти работ, которые изучали бы влияние рСЗП на газообменную функцию легких.

Несмотря на сформировавшуюся к настоящему времени общепризнанную точку зрения об отсутствии очевидной эффективности рСЗП в лечении нуждающихся в реанимационных мероприятиях пациентов с COVID-19 и цитокиновым штормом, существуют популяции пациентов, которые по-прежнему могут рассматриваться в качестве реципиентов рСЗП. Это, например, иммунокомпрометированные пациенты со стойкой персистенцией вируса и отсутствием реактивного иммунитета или пациенты с бактериальным воспалением на фоне цитокинового шторма, у которых может быть эффективен плазмообмен с плазмозаменением рСЗП [13].

Очевидный дефицит исследований, изучавших влияние рСЗП на газообменную функцию легких, не позволяет сформировать определенное и обоснованное мнение относительно этого вопроса. Интересными являются результаты нашего исследования, которые продемонстрировали статистически незначимое увеличение длительности проведения РП, длительности пребывания пациентов, получавших рСЗП, в ОРИТ и в клинике. Можно спекулятивно предположить, что эти результаты обусловлены негативным влиянием рСЗП на паренхиму уже поврежденных легких. Отсутствие статистической значимости, малое количество наблюдений и одноцентровый дизайн исследования не позволяют далее развивать эти рассуждения.

Заключение

Использование тоцилизумаба у реанимационных пациентов с COVID-19 и цитокиновым штормом приводит к нормализации и статистически значимому повышению напряжения кислорода в артериальной крови, насыщения гемоглобина кислородом и индекса оксигенации в течение 3 сут после введения препарата. Использование свежезамороженной плазмы от доноров-реконвалесцентов не влияет ни на газообменную функцию легких, ни на параметры проводимой респираторной поддержки.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Лебедев Д.А., Доля Ю.Х., Петриков С.С., Попугаев К.А.
Сбор и обработка материала — Доля Ю.Х., Савков Г.Е., Шаколько А.П., Косолапов Д.А., Кузнецов С.Н., Квасников А.М., Врабий Ю.Н., Полуэктова В.Б.
Статистический анализ данных — Киселев К.В.
Написание текста — Лебедев Д.А., Попугаев К.А.
Редактирование — Петриков С.С., Годков М.А., Клычникова Е.В., Полуэктова В.Б., Попугаев К.А.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*. 2020;43(4):328-333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
- Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1105-1108. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06059-6>
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*. 2020;80(6):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- ACTEMRA (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use: US Food and Drug Administration; 2017. Accessed December, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf
- Буланов А.Ю., Костин А.И., Петриков С.С., Лысенко М.А., Попугаев К.А., Фомина Д.С., Ладыгина Е.А., Симарова И.Б., Филатова А.П., Мutowина З.Ю., Ковалевская Е.А., Унмут С.С., Мальцева Н.П., Васин Е.А. Клиническое использование реконвалесцентной плазмы в терапии новой коронавирусной инфекции: московский опыт. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(6-2):33-39. Bulanov AYU, Kostin AI, Petrikov SS, Lysenko MA, Popugaev KA, Fomina DS, Ladygina EA, Simarova IB, Filatova AP, Mutovina ZYu, Kovalevskaya EA, Unmut SS, Maltseva NP, Vasin EA. Convalescent plasma therapy of a new coronavirus infection: an experience of Moscow city hospitals. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020;(6-2):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006233>
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). Ссылка активна на 05.12.22. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 5 (08.04.2020). (In Russ.). Accessed December 05, 2022. <https://nasci.ru/?id=10642&download=1>
- Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbus SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Critical Care*. 2020;24(1):696. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
- Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebeb-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(1):20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
- Xu M, Liu C, Guo L, Yang S. Severe sepsis caused by serious gastrointestinal infection in sJIA patients treated with IL-6 receptor antagonist: A case report. *BioMed Central Pediatrics*. 2020;20(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02032-w>
- Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, Ren L, Wei Q, Mei H, Hu C, Tao C, Yang R, Wang J, Yu Y, Guo Y, Wu X, Xu Z, Zeng L, Xiong N, Chen L, Wang J, Man N, Liu Y, Xu H, Deng E, Zhang X, Li C, Wang C, Su S, Zhang L, Wang J, Wu Y, Liu Z. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2020;324(5):460-470. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
- Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(3):102790. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102790>
- Ярустовский М.Б., Шукевич Д.Л., Ушакова Н.Д., Соколов А.А., Рей С.И. Возможности и показания к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;5:47-55. Yaroustovsky MB, Shukevich DL, Ushakova ND, Sokolov AA, Rey SI. Blood purification methods in complex treatment of patients with a new coronavirus infection. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020;5:47-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005147>

Поступила 04.03.2023

Received 04.03.2023

Принята к печати 25.03.2023

Accepted 25.03.2023