



<https://doi.org/10.34883/pi.2022.25.6.009>

Селицкая О.П., Доценко М.Л., Грачев С.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Современные представления о клинической и лабораторной характеристике цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 и возможности его интенсивной терапии

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Селицкая О.П. – обзор публикаций по теме, написание статьи, концепция и структура статьи; Доценко М.Л., Грачев С.С. – анализ публикаций, обсуждение содержания статьи, редактирование статьи, утверждение статьи для публикации.

Подана: 12.10.2022

Принята: 15.11.2022

Контакты: Selitzkaja2011@yandex.by, Mar\_dots@mail.ru, ssgratchev@mail.ru

### Резюме

Коронавирусная болезнь 2019 г. COVID-19 – заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), оказала разрушительное воздействие на здравоохранение и привела к значительным потерям в области экономики. Согласно накопленным клиническим данным COVID-19 характеризуется системным воспалительным ответом с избыточным выбросом цитокинов, в том числе провоспалительного интерлейкина-6, что принято называть цитокиновым штормом. Цитокиновый шторм – критическое жизнеугрожающее состояние, требующее госпитализации в отделение реанимации и имеющее достаточно высокую летальность. В статье представлены текущие данные о цитокиновом шторме, а также рассмотрены современные подходы к назначению таргетной и других видов терапии у пациентов с COVID-19. Распространенность инфекции COVID-19 и смертность от нее быстро растут, в то же время возможности лечения по-прежнему вариабельны.

**Ключевые слова:** COVID-19, цитокиновый шторм, ИЛ-6, тоцилизумаб, таргетная терапия, моноклональные антитела

Selitskaya O., Dotsenko M., Grachev S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

## Modern Concepts on the Cytokine Storm Clinical and Laboratory Characteristics in Patients with COVID-19 and the Possibility of its Intensive Therapy

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Selitskaya O. – review of publications on the topic, writing an article, the concept and structure of the article; Dotsenko M., Grachev S. – analysis of publications, discussion of the content of the article, editing of the article, approval of the article for publication.

Submitted: 12.10.2022

Accepted: 15.11.2022

Contacts: Selitskaja2011@yandex.by, Mar\_dots@mail.ru, ssgrachev@mail.ru

### Abstract

---

The 2019 coronavirus disease COVID-19, the disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 SARS-CoV-2, has had a devastating impact on public health and significant economic losses. According to accumulated clinical data, COVID-19 is characterized by a systemic inflammatory response with an excessive release of cytokines, including pro-inflammatory interleukin-6, which is commonly referred to as a cytokine storm. Cytokine storm is a critical life-threatening condition that requires hospitalization in the intensive care unit and has a fairly high mortality rate. The article presents current data on the cytokine storm, as well as modern approaches to the appointment of targeted and other types of therapy in patients with COVID-19. The prevalence and mortality of COVID-19 infections are rising rapidly, while treatment options remain variable.

**Keywords:** COVID-19, cytokine storm, IL-6, tocilizumab, targeted therapy, monoclonal antibodies

---

Цитокиновый шторм (также называемый синдромом цитокинового шторма), как предполагает ряд ученых [1], представляет собой каскад активации аутоамплифицирующейся продукции цитокинов из-за нерегулируемого иммунного ответа хозяина на различные триггеры. Концепция цитокинового шторма наблюдалась во время вспышек различных заболеваний, включая тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) в 2003 г. и свиной грипп в 2009 г. Впервые термин «цитокиновый шторм» был использован в литературе в 1993 г. Ferrara et al. для описания патогенного побочного эффекта реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [2]. Концепция цитокинового шторма широко использовалась при инфекционных заболеваниях с момента вспышки инфекции гриппа H5N1 в начале 2000 г., когда она применялась для описания чрезмерной продукции воспалительных цитокинов после инфекции. В случае лечения рака цитокиновый шторм был впервые использован в 2010 г. для описания побочных эффектов клеточной иммунотерапии химерными антигенными рецепторами

Т-клеток (CAR-T). На этом историческом этапе цитокиновый шторм считался гриппоподобным синдромом, возникающим после системной инфекции и иммунотерапии. После 2010 г. количество исследований цитокинового шторма постепенно увеличилось, но определение все еще отличается. В 2012 г. Tisoncik J.R. и соавт. предположили, что цитокиновый шторм является вредным воспалительным заболеванием, а не полезным ответом хозяина. В 2016 г. Liu Q. и соавт. предположили, что цитокиновый шторм вызывается воспалительной реакцией, индуцированной неконтролируемой иммунной системой, термин «шторм» описывает его патогенез. В 2020 г. Fajgenbaum D.C. et al. систематически описали определение цитокинового шторма, который, по их мнению, представляет собой состояние, связанное с повышенным уровнем циркулирующих цитокинов, клиническими симптомами системного воспаления и тяжелым вторичным поражением органов.

Итак, цитокиновый шторм – это патофизиологическое состояние, способное к прогрессированию и вызывающее разрушение тканей в результате некроза и апоптоза; приводит к увеличению содержания цитопатических продуктов, нарушениям в системе свертывания крови, а следовательно, к полиорганной недостаточности и обуславливает тяжесть заболевания.

### **Цитокиновый шторм при COVID-19: текущие данные о диагностике и исходах**

В декабре 2019 г. в Ухане, Китай, была зарегистрирована вспышка нового заболевания, вызванного коронавирусом. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала его коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), а заболевание, которое он вызвал, коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). По состоянию на начало октября 2022 г. SARS-CoV-2 поразил около 212 стран, во всем мире было подтверждено более 600 млн случаев, из которых более 6,5 млн человек умерли. И, несмотря на массовую вакцинацию и развившийся коллективный иммунитет, вирус продолжает распространяться и мутировать.

Цитокиновый шторм, встречающийся при сепсисе, системных заболеваниях соединительной ткани, инфекционных заболеваниях, первичном иммунодефиците, также является основой патогенеза COVID-19.

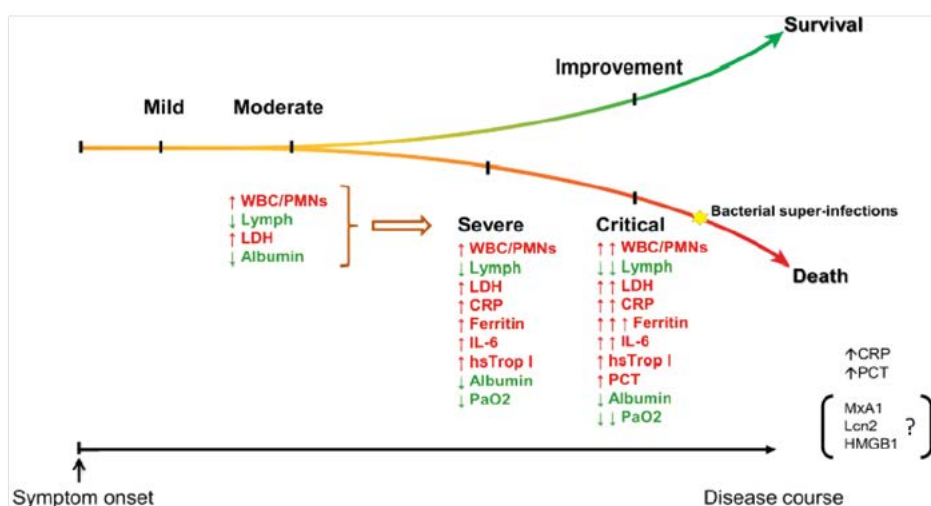
Хотя не у всех пациентов с COVID-19 наблюдается критическое прогрессирование заболевания от умеренной до тяжелой стадии, включая потребность в искусственной вентиляции легких и интенсивной терапии, однако такая подгруппа пациентов требует особого внимания. Сбор данных из нескольких регионов мира ясно показывает, что COVID-19 – это не только заболевание легких и дыхательных путей. Вовлекаются многие другие системы органов, что способствует разнообразию и прогрессированию заболевания. Что касается иммунной системы, гипervоспаление вместе с чрезмерным увеличением продукции цитокинов представляет собой отличительный признак тяжелых пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких. Предполагается, что причиной летального исхода от COVID-19 является именно цитокиновый шторм.

В настоящее время во многих клинических исследованиях сообщалось о воспалительных заболеваниях при COVID-19. Лабораторная диагностика играет важную роль не только в диагностике заболевания, но и в оценке прогрессирования и тяжести состояния этих пациентов. Кроме того, лабораторная диагностика во многих случаях позволяет выявить органную дисфункцию на ранней стадии. Кроме того,

биотесты используются для оценки повышенного риска смертности у тяжелых пациентов. Схематический обзор ключевых лабораторных характеристик при инфекциях SARS-CoV-2 представлен на рисунке.

Последние вызывают увеличение (обозначено красным) или снижение (обозначено зеленым) концентрации и/или количества широкого спектра лабораторных биомаркеров. У пациентов с COVID-19 количество лейкоцитов, нейтрофилов, а также уровни прокальцитонина, С-реактивного белка и других воспалительных показателей значительно выше при более тяжелом течении заболевания. Гиперцитокинемия представляет собой нерегулируемый гиперовоспалительный ответ, возникающий в результате системного распространения локализованного воспалительного ответа на вирусную или бактериальную инфекцию. Повышенные уровни цитокинов приводят к эндотелиальной дисфункции, повреждению сосудов и метаболической дисрегуляции, тем самым повреждая многие системы органов.

Ранними лабораторными признаками цитокинового шторма являются: повышение уровня ферритина сыворотки крови  $> 600$  нг/мл; снижение лейкоцитов  $\leq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ ; снижение абсолютного числа лимфоцитов  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , относительного содержания лимфоцитов  $\leq 15\%$ ; снижение числа тромбоцитов  $\leq 180 \times 10^9/\text{л}$ , быстрое снижение числа тромбоцитов и/или лейкоцитов (в течение суток) более чем в 2 раза на фоне сохраняющейся высокой воспалительной активности; повышение активности АСТ; снижение фибриногена крови  $\leq 3,6$  мг/л. Цитокиновый шторм, безусловно, может, но лишь частично, объяснить наблюдаемые клинические особенности заболевания COVID-19. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), медиаторы инвазии SARS-CoV-2 в клетки хозяина, экспрессируются многими клетками, включая эндотелий, поэтому нельзя исключать прямое вирусное повреждение эндотелия [7].



**Схематический обзор ключевых лабораторных характеристик при инфекциях SARS-CoV-2**  
**Schematic overview of key laboratory features in SARS-CoV-2 infections**

Хотя связь между цитокиновым штормом и рентгенологическими проявлениями пневмонии инфекции COVID-19 требует дальнейшего изучения, компьютерная томография (КТ) легких пациентов с пневмонией COVID-19 обычно демонстрирует результаты, типичные для основного гипервоспалительного пути [8]. На КТ грудной клетки в легких обычно выявляются затемнения по типу матового стекла (субплевральные, периферические и двусторонние), бронховаскулярное утолщение в очагах поражения, гладкое или неравномерное междольковое или септальное утолщение, консолидация воздушного пространства, тракционные бронхоэктазы, нечеткие края и утолщение прилежащей плевры [9].

Кроме того, патологоанатомическое исследование легкого у умершего от COVID-19 пациента продемонстрировало наличие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и гиперактивации Т-клеток. Врожденные и адаптивные иммунные ответы, активируемые инфекцией SARS-CoV-2, приводят к неконтролируемым воспалительным реакциям и в конечном итоге вызывают цитокиновый шторм, который может привести к апоптозу эпителиальных и эндотелиальных клеток и, наконец, к ОРДС, другим тяжелым синдромам и даже смерти.

Таким образом, вирусы SARS-CoV-2 могут вызывать лимфопению и гриппоподобные симптомы на ранней стадии. Для COVID-19 характерно повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10. ИЛ-6 играет решающую роль в патологии COVID-19, включая хемотаксис нейтрофилов и некроз лимфоцитов. Клиническими характеристиками цитокинового шторма являются системное воспаление и полиорганная дисфункция. Почти у всех пациентов с цитокиновым штормом наблюдается лихорадка, кроме того, они могут испытывать утомляемость, анорексию, головную боль, диарею, миалгию и неврологические симптомы [10].

Существует несколько потенциальных индикаторов прогноза цитокинового шторма. Например, несколько исследований показали, что лимфоцитопения была связана с более тяжелыми случаями COVID-19 [11]. Кроме того, повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам и высокое отношение тромбоцитов к лимфоцитам может указывать на более серьезный цитокиновый шторм при длительной госпитализации. Биомаркеры, такие как высокий уровень прокальцитонина и ферритина в сыворотке, также связаны с неблагоприятными прогностическими факторами. Все эти данные приводят к выводу о том, что при тяжелом течении COVID-19 возникает серьезная иммунная дисрегуляция, приводящая ко многим клиническим проявлениям фатальной формы. Отслеживание таких маркеров может быть неотъемлемой частью соответствующих прогностических и диагностических инструментов.

### **Стратегии лечения цитокинового шторма у пациентов с COVID-19**

За рубежом разрешены и рекомендованы для профилактики инфекции COVID-19 такие вакцины, как Pfizer/BioNTech, Moderna, Johnson & Johnson's Janssen, AstraZeneca, в Республике Беларусь – «Гам-КОВИД-Вак», «Спутник Лайт» и Sinopharm, а в Российской Федерации – «Спутник» и «Спутник Лайт».

Для лечения COVID-19 с момента вспышки также были изменены показания к различным препаратам. Обсуждались существующие препараты, в том числе хлорохин, его производное гидроксихлорохин, ремдесивир и аналоги нуклеозидов, моноклональные антитела, плазма реконвалесcentов, фитотерапия и натуральные соединения для лечения COVID-19, оцененные в экспериментальных и клинических

исследованиях. Хотя ранние клинические исследования предполагали, что хлорохин и гидроксихлорохин оказывают противовирусное действие, более поздние исследования выявили определенные разногласия относительно их использования для лечения COVID-19 [13]. Интерфероны представляют собой семейство цитокинов, обладающих противовирусными свойствами. Поскольку они обладают противовирусной активностью, их рассматривают в качестве возможного терапевтического средства для лечения инфекции COVID-19.

Тем не менее в настоящее время не получены убедительные доказательства эффективности специфической терапии заболевания, вызванного COVID-19, поэтому главным принципом в ведении пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 остается оптимальное патогенетическое лечение в зависимости от характера клинических симптомов, тяжести заболевания, наличия/отсутствия пневмонии (рентген- и КТ-признаки), степени осложнений и наличия сопутствующих заболеваний.

В дополнение к этим методам лечения существует множество альтернативных терапевтических подходов к цитокиновому шторму. Например, было обнаружено, что для лечения инфекции SARS-CoV-2 ресвератрол, витамин D и мелатонин улучшают иммунную систему организма и могут служить потенциальными молекулами-ингибиторами против SARS-CoV-2. Также было обнаружено, что иммуностимуляторы, такие как витамины, железо, цинк, монокром, кофейная кислота и галловая кислота, могут активировать защитные механизмы иммунной системы и стать мощным оружием в борьбе с COVID-19. В дополнение к этой терапии комбинированная терапия стероидами и тоцилизумабом, антагонистом рецептора ИЛ-6, может быть безопасным и эффективным средством лечения цитокинового шторма, связанного с COVID-19.

### **Подходы к назначению таргетной и других видов терапии у пациентов с COVID-19**

Существует несколько различных видов таргетной терапии. Наиболее распространенными типами являются моноклональные антитела. Это вещества, которые нацелены на определенные молекулы в опухолевых клетках или их микроокружении и проявляют различные функции, такие как вмешательство в развитие цикла, гибель клеток, метастазирование или ангиогенез в зависимости от их мишени. Мы не нашли в литературе достаточных доказательств риска у пациентов с COVID-19, получавших таргетную терапию. И наоборот, некоторые доступные данные указывают на то, что таргетную терапию можно использовать для лечения нового коронавируса.

Так, барицитиниб является иммунодепрессантом, одобренным FDA для лечения ревматоидного артрита средней и тяжелой степени. Это ингибитор янус-киназы (JAK), который действует путем избирательного и обратимого связывания с рецепторами JAK, ингибируя JAK1 и JAK2. Это ингибирование обуславливает остановку передачи сигнала от рецепторов роста или цитокинов, что приводит к снижению функции иммунных клеток и гемопоэза. Барицитиниб считается одним из препаратов-кандидатов для тестирования против COVID-19. Пациенты с COVID-19 склонны ко вторичному гемофагоцитарному лимфогистицитозу, который приводит к повышенным уровням маркеров воспаления и ферритина у пациентов с COVID-19, что обуславливает гипервоспаление. Использование ингибиторов JAK, таких как барицитиниб, поможет уменьшить воспаление, а также повлияет на течение вирусной инфекции. Основными побочными эффектами, связанными с барицитинибом, являются

тромбоз, инфекции верхних дыхательных путей и злокачественные новообразования. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний для определения точной роли и эффективности барицитиниба в лечении COVID-19.

Начато нерандомизированное открытое клиническое исследование II фазы для изучения безопасности и эффективности комбинированной терапии лопинавиром/ритонавиром, гидроксихлорохина сульфатом и барицитинибом при лечении COVID-19 средней и тяжелой степени у госпитализированных пациентов. Было начато еще одно рандомизированное открытое клиническое исследование II фазы для оценки безопасности и эффективности комбинации препаратов при лечении пневмонии, связанной с SARS-CoV-2. Целью настоящего исследования является разработка дизайна исследования с использованием препаратов разных классов и изучение их эффективности при лечении COVID-19. Комбинация гидроксихлорохина (200 мг), ритонавира (50 мг), барицитиниба (4 мг) и иматиниба (400 мг) будет вводиться пациентам с пневмонией SARS-CoV-2 в течение 7 дней, а эффективность и безопасность этой комбинации терапии – оцениваться.

Как препарат упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых, тоцилизумаб был включен в 7-й обновленный план диагностики и лечения COVID-19 в КНР. В Республике Беларусь он впервые был включен во Временные методические рекомендации «Об отдельных вопросах оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19» № 488 от 2020 г. Министерства здравоохранения Республики Беларусь [19]. В Российской Федерации тоцилизумаб включен во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 6 от 2020 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тоцилизумаб (TCZ) является первым гуманизированным рекомбинантным mAb, который используется для лечения аутоиммунных и воспалительных состояний, таких как синдром высвобождения цитокинов, гигантоклеточный артрит и ревматоидный артрит. Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против человеческого рецептора ИЛ-6, предотвращающее связывание ИЛ-6 с его рецептором для осуществления иммуносупрессии, стимулируемой ИЛ-6. Это обуславливает снижение провоспалительной активности цитокинов, что приводит к блокаде продукции антител и индукции пролиферации Т-клеток с помощью ИЛ-6.

В ходе прогрессирования заболевания COVID-19 у пациентов развиваются такие состояния, как острая интерстициальная пневмония, лихорадка, поражение легких, артралгия, лейкопения, тромбоцитопения, миокардит и биологические воспалительные изменения, вызванные гиперпродукцией цитокинов, что приводит к цитокиновому шторму. Этот цитокиновый шторм индуцируется репликацией вируса, который активирует врожденную иммунную систему для производства интерлейкинов. TCZ связывается с этими рецепторами ИЛ и притупляет гиперсекрецию ИЛ, тем самым уменьшая воспаление и другие связанные состояния. Крайне важно своевременное упреждающее введение препарата во время нарастания цитокинового шторма. Введение тоцилизумаба приводит к регрессу общинфекционной симптоматики, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности, а также к уменьшению длительности госпитализации. Было начато множество клинических испытаний для изучения использования TCZ при лечении COVID-19. Многоцентровое открытое клиническое исследование II фазы с 1 группой было инициировано

Национальным институтом рака в Неаполе для оценки переносимости и эффективности TCZ при лечении пневмонии COVID-19. Еще одно открытое многоцентровое клиническое исследование было инициировано с основной целью оценить использование TCZ в сочетании с азитромицином и гидроксихлорохином при лечении пациентов, госпитализированных с COVID-19. Начат дизайн клинического исследования для изучения использования TCZ при лечении пациентов с COVID-19 с подозрением на легочное гипервоспаление. Это открытое рандомизированное многоцентровое исследование с 2 группами, целью которого является проверка гипотезы о том, что TCZ может эффективно уменьшать воспаление, вызванное вирусным цитокиновым штормом, и приводит к быстрому улучшению клинического состояния. Тем не менее все цитокины, продуцируемые иммунными клетками, ответственны за элиминацию вируса. Подавление высвобождения цитокинов на ранней стадии заболевания при лечении является спорным. Все еще нужны более высококачественные исследования для оценки точной эффективности и безопасности при COVID-19. С 2020 г. тоцилизумаб подвергается всестороннему изучению в качестве потенциального средства для предупреждения и лечения осложнений, вызванных COVID-19, в том числе для применения в комбинации с ремдесивиром и глюкокортикоидами.

Глюкокортикоидная терапия широко применяется у пациентов в критическом состоянии с другими коронавирусными инфекциями (например, SARS, MERS). Кортикостероиды представляют собой класс стероидных гормонов, которые играют ключевую физиологическую роль в воспалении и иммунной системе. Использование кортикостероидов при COVID-19 вызывает споры с момента вспышки этого заболевания. В прошлом кортикостероиды широко использовались для лечения вспышек SARS-CoV из-за их воздействия на различные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )). Механизм кортикостероидов при COVID-19 остается целью текущих клинических испытаний. Однако их противовоспалительный эффект может уменьшить тяжесть системного воспаления, накопление жидкости в легочной ткани и предотвратить распространение большего альвеолярного повреждения, тем самым снижая гипоксию и риск дыхательной недостаточности.

### **Эффективность таргетной и других видов терапии цитокинового шторма у пациентов с COVID-19**

В клинических исследованиях было установлено, что тоцилизумаб способствует уменьшению клинических проявлений и улучшению состояния пациентов, в том числе с тяжелой формой заболевания. Тоцилизумаб показан для пациентов с тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом цитокинового шторма после определения ИЛ-6. Не так давно одно ретроспективное исследование показало, что TCZ быстро снижает уровень СРБ у всех пациентов ( $n=15$ ), но у 3 из них, находившихся в критическом состоянии, наступил летальный исход. Еще одно из ретроспективных исследований продемонстрировало, что TCZ показал быстрый контроль тяжелых проявлений COVID-19, таких как лихорадка, нарушение функции дыхания. Все пациенты ( $n=21$ , из них 2 находились в критическом состоянии) выздоровели и были выписаны из стационара, во время лечения не было зарегистрировано ни одного нежелательного эффекта. Michot J.M. et al. сообщили, что 42-летний мужчина страдает дыхательной недостаточностью из-за инфекции SARS-CoV-2. Через 4 дня лечения тоцилизумабом СРБ снизился с 225 до 33 мг/л, и в конечном итоге

пациент клинически полностью восстановился. Аналогичным образом некоторые отчеты о клинических случаях показали, что TCZ является эффективным и безопасным подходом при COVID-19 даже у пациентов в сочетании с такими заболеваниями, как множественная миелома, терминальная стадия почечной недостаточности и серповидно-клеточная анемия. Проспективное открытое многоцентровое исследование с 1 группой демонстрирует пилотные результаты применения TCZ не по прямому назначению у тяжелых пациентов с COVID-19. В исследовании приняли участие 63 пациента с тяжелой формой COVID-19. У группы пациентов, получавшей тоцилизумаб, удалось улучшить респираторные и лабораторные показатели, а следовательно, повысить вероятность выживания (смертность в исследовании составляет 11%).

Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали положительный эффект при включении тоцилизумаба в схему лечения осложнений COVID-19. Калатановой А.В. и соавт. проведено сравнительное изучение эффективности препаратов Кортексин®, Пинеамин®, левилимаб, адалимумаб, дексаметазон на моделях цитокинового шторма. Авторами отмечено, что препараты Кортексин® и Пинеамин® проявили сопоставимую либо превышающую таковую для препарата сравнения – левилимаба терапевтическую активность на *in vitro* и *in vivo* моделях цитокинового шторма. По результатам исследования, а также с учетом профиля безопасности и низкой стоимости органопрепаратов был сделан вывод, что Кортексин® и Пинеамин® являются перспективными лекарственными кандидатами для дальнейшей разработки в качестве элемента комплексной терапии либо профилактики осложнений заболеваний, патогенетический механизм развития которых включает в себя гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов. Авдошиной Д.Д. и соавт. на примере представленного авторами случая демонстрируется своевременность назначения и эффективность антицитокиновой терапии при COVID-19, возможности использования рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 (МНН – тоцилизумаб). По клиническим данным, результатам лабораторного и инструментального обследований, в исследовании Доценко Э.А. и соавт. картина болезни у пациентов с летальным исходом была более тяжелая, а средние сроки введения тоцилизумаба оказались одинаковы – на 10-й день болезни. По мнению авторов, наиболее вероятно, что стадия гипериммунного воспалительного ответа у части пациентов на момент введения препарата уже завершилась и наступила стадия повреждения тканей, когда эффект тоцилизумаба сомнителен. Кроме того, следует обратить внимание, что прогнозировать исход введения тоцилизумаба в течение нескольких суток после этого практически невозможно: только к 6-м суткам появляются существенные метаболические различия между группами пациентов с выпиской и летальным исходом.

В исследовании Жариковой Е.В. и соавт. в качестве упреждающей таргетной терапии в соответствии с временными методическими рекомендациями применяли блокаторы ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб) и блокатор JAK-киназ (барicitиниб). По результатам исследования установлено развитие стойкой синусовой брадикардии у одной трети пациентов с новой коронавирусной инфекцией после использования блокаторов рецепторов ИЛ-6. Тогда как в исследовании Веселовой Е.И. и соавт. показано, что при развитии у пациентов цитокинового шторма эффективно применение TCZ как для внутривенного, так и для подкожного введения. Использование этих лекарственных форм TCZ имело одинаковую долгосрочную

эффективность. Разная динамика снижения уровня СРБ в каждом конкретном случае могла быть связана как с формой препарата, так и с другими факторами, установить которые не удалось. Кроме того, имеющихся до настоящего времени результатов клинических исследований недостаточно для окончательного анализа отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения тоцилизумаба для лечения пациентов с инфекцией COVID-19. В настоящее время данные о применении тоцилизумаба при лечении острого повреждения легких у пациентов с COVID-19 очень ограничены, чтобы сделать вывод. По-прежнему необходимы более крупные и хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования для подтверждения эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с развившимся ОРДС, вызванным COVID-19. Кроме того, в предстоящих исследованиях рекомендуется разработать шкалу в баллах для определения показаний к применению тоцилизумаба на основе тяжести заболевания, тяжести повреждения легких, наличия факторов риска и уровней маркеров воспаления, таких как ИЛ-6. В настоящее время из-за нехватки данных (до определения результатов текущих клинических испытаний) следует учитывать клинические соображения относительно применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 с точки зрения выбора пациента, дозы лечения, комбинации с другими методами лечения и вопросов безопасности.

Вопрос о том, эффективны ли кортикостероиды при лечении тяжелых пациентов с COVID-19, остается спорным. Исследования метаанализа показали, что среди кортикостероидов дексаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон и преднизолон были проверены на их роль в лечении инфекции COVID-19. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что дексаметазон эффективно снижает смертность на 1/3 у пациентов, инфицированных COVID-19. Точно так же исследование, проведенное на госпитализированных пациентах, показало, что уровень смертности таких пациентов, инфицированных COVID-19, был значительно вариабельным в зависимости от респираторной поддержки. Дексаметазон показал снижение смертности на 1/3 у пациентов, получающих инвазивную искусственную вентиляцию легких, на 1/5 у пациентов, получающих кислород через носовые канюли без инвазивной ИВЛ. Тем не менее дексаметазон не снижал смертность у пациентов, не получавших респираторную поддержку.

В ретроспективном когортном исследовании 201 пациента, поступившего с подтвержденной пневмонией, вызванной COVID-19, в Ухане, Китай, в начале 2020 г., лечение метилпреднизолоном было связано со снижением риска смерти (отношение рисков 0,38; 95% ДИ 0,20–0,72) среди пациентов с ОРДС. Однако эффективность нецелевого подавления иммунитета должна быть продемонстрирована с помощью высококачественных доказательств, в идеале из рандомизированных исследований, чтобы быть принятой научным сообществом. С этой целью в PKI Recovery (дизайн с адаптивной платформой) впервые было сообщено о том, что дексаметазон (6 мг 1 раз в день в течение 10 дней) снижает 28-дневную смертность у пациентов, госпитализированных с COVID-19. В этом исследовании 2 104 пациента получали дексаметазон, а 4 321 – обычный уход. В целом 28-дневная смертность составила 22,9% в группе дексаметазона и 25,7% в контрольной группе (соотношение показателей с поправкой на возраст 0,83; 95% ДИ 0,75–0,93). Однако снижение частоты летальных исходов в группе с дексаметазоном было обнаружено у тех, кто получал инвазивную искусственную вентиляцию легких (отношение частот 0,64; 95% ДИ 0,51–0,81), и у тех,

кто получал кислород без инвазивной механической вентиляции (отношение частот 0,82; 95% ДИ, 0,72–0,94), другими словами, у пациентов, состояние которых было хуже во время лечения, кортикостероиды, по-видимому, улучшали состояние. Аналогичные защитные эффекты стероидов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 были зарегистрированы в REMAP-CAP, другом исследовании адаптивной платформы, в котором 403 пациента были включены в область оценки кортикостероидов.

В исследовании Толочко М.В. и соавт. показано, что дексаметазон имеет сопоставимую с антагонистами ИЛ-6 клиническую эффективность в комплексном лечении пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, о чем свидетельствует динамика КТ органов грудной клетки, длительность гипертермии, а также динамика СРБ сыворотки крови. В комментарии и метаанализе, которые в основном базируются на доказательствах SARS и MERS, говорится, что кортикостероиды увеличивают смертность и задерживают элиминацию вируса при заболеваниях, вызванных коронавирусной инфекцией. Таким образом, кортикостероиды не следует назначать для лечения повреждения легких или шока, вызванного SARS-CoV-2. Недавно опубликованные исследования также показывают, что использование кортикостероидов не приносит пользы пациентам с COVID-19 (не в тяжелых случаях), а их высокие дозы связаны со смертностью. Большинство пациентов с COVID-19, обсуждаемых в этих исследованиях, не являются тяжелыми. Изучив исследования, включенные и проанализированные с помощью метаанализа, обнаружили, что только в одном из них описывалось количество пациентов, получавших лечение кортикостероидами и некортикостероидами, в тяжелой и нетяжелой группе. Исследование продемонстрировало пользу от использования кортикостероидов при тяжелой инфекции SARS-CoV-2. Другой комментарий, написанный ведущими врачами из Китая, показал, что кортикостероиды могут иметь некоторую пользу для тяжелобольных пациентов с COVID-19. Систематическая терапия кортикостероидами может способствовать насыщению кислородом и PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Однако кортикостероиды могут не снизить смертность у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии.

Кортикостероиды и НПВП могут эффективно подавлять гипervоспалительные реакции; однако отсроченная элиминация вируса может привести к дальнейшим осложнениям, а также увеличить риск передачи инфекции. Хотя кортикостероиды могут быть использованы сразу для борьбы с цитокиновым штормом, их применение при респираторно-вирусной инфекции связано с повышенной смертностью, повышенным риском вторичных бактериальных или грибковых инфекций и длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии. Кроме того, кортикостероиды могут маскировать лихорадку, связанную с COVID-19. Таким образом, кортикостероиды и НПВП не рекомендуются для рутинного лечения пациентов с COVID-19, несмотря на теоретическую пользу в снижении риска цитокинового шторма. Текущие данные показывают, что SARS-CoV-2 вызывает увеличение небольшого диапазона цитокинов. Применение кортикостероидов для противодействия широкому спектру цитокинов может быть чрезмерным. Наблюдение, что благоприятные эффекты стероидов значительны у более больных пациентов, можно объяснить плейотропным действием стероидов, которые нацелены на различные патофизиологические компоненты COVID-19, присутствующие при тяжелом заболевании. Хотя это также затрудняет определение того, кого необходимо лечить кортикостероидами при прогрессировании заболевания до тяжелой степени. Еще одним важным

соображением является возможное чрезмерное использование кортикостероидов, особенно на ранней стадии заболевания, когда такое лечение может привести к неблагоприятным последствиям, что еще раз подтверждает необходимость руководства иммунотерапией. Кроме того, SARS-CoV-2 вызывает относительно серьезную лимфоцитопению и истощение лимфоцитов. Опосредованная глюкокортикоидами стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси также может усугублять лимфоцитопению. Таким образом, использование кортикостероидов является неоднозначным при COVID-19. Доза, продолжительность и сроки терапии кортикостероидами будут иметь решающее значение при назначении пациентам с COVID-19.

В проведенном нами предварительном исследовании (на базе УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска) влияния таргетной терапии тоцилизумабом на летальность пациентов с инфекцией COVID-19 выявлено достоверное снижение летальности в группе пациентов, получавших таргетную терапию, а именно: среди пациентов исследуемой группы течение заболевания завершилось летальным исходом в 47,9% случаев (45; n=94), тогда как в группе контроля – в 82,8% случаев (24; n=29) ( $\chi^2=10,95$ ,  $p<0,001$ ), что согласуется с приведенными выше данными литературы и требует дальнейшего анализа.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Цитокиновый шторм – критическое жизнеугрожающее состояние, требующее госпитализации в отделение реанимации и имеющее достаточно высокую летальность. Все больше данных свидетельствуют о том, что цитокиновый шторм тесно связан с тяжестью течения COVID-19. У пациентов с синдромом цитокинового шторма, связанным с COVID-19, наблюдались повышенные уровни ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  в плазме. В частности, у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) уровни этих провоспалительных цитокинов были значительно выше по сравнению с пациентами, не находившимися в ОРИТ. Кроме того, было обнаружено, что повышенные уровни ИЛ-6 связаны с уменьшением времени выживания пациентов с COVID-19, и было предложено, чтобы уровень ИЛ-6 служил биомаркером тяжести цитокинового шторма. В соответствии с этими выводами блокада передачи сигналов ИЛ-6 немедленно облегчала клинические симптомы у пациентов и была рекомендована для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19. Кроме того, несколько результатов показали, что лечение антагонистами рецептора ИЛ-6 было терапевтическим у пациентов с COVID-19 и улучшало общую выживаемость этих пациентов. Кроме того, уровень воспалительных цитокинов может быть снижен за счет ингибирования сигнальных путей, связанных с янус-киназами.
2. При этом из-за сохраняющейся угрозы вируса и тяжести заболевания выявление и разработка терапевтических вмешательств стали важными международными приоритетами. Но отсутствие однозначных подходов к лечению и наличие временных протоколов и рекомендаций обуславливают то, что лекарственные взаимодействия с препаратами, используемыми для терапии SARS-CoV-2, а также стратегии, нацеленные на цитокиновый шторм, с противовирусными, антиретровирусными, противомалярийными препаратами или иммуномодуляторами (например, тоцилизумаб) могут рассматриваться только в каждом конкретном случае и вызывают необходимость в проведении дополнительных исследований

как моно-, так и комбинированных методов терапии пациентов с тяжелой формой COVID-19 в ОРИТ.

3. При этом, вероятно, комбинация тоцилизумаба и дексаметазона будет иметь лучший терапевтический эффект в сравнении с монотерапией дексаметазоном для лечения пациентов с инфекцией COVID-19, но исследований о целесообразности и эффективности этого метода терапии в доступной литературе мы не обнаружили, что обусловило начало настоящего научного исследования, определило его цели и задачи.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ershov A.V., Surova V.D., Dolgikh V.T. Cytokine storm in the novel coronavirus infection and methods of its correction. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(11–12):27–37. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-27-37. (in Russian)
2. Ferrara J.L., Abhyankar S., Gilliland D.G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 2):1216–1217.
3. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.
4. Liu Q., Zhou Y.H., Yang Z.Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(1):3–10. DOI: 10.1038/cmi.2015.74.
5. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255–2273. DOI: 10.1056/NEJMa2026131.
6. Potapnev M.P. Cytokine storm: causes and consequences. *Immunologiya*. 2021;42(2):175–188. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188. (in Russian)
7. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–2610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
8. Bai H.X., Hsieh B., Xiong Z. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46–E54. DOI: 10.1148/radiol.2020200823.
9. Ostad S.P., Haseli S., Iranpour P. CT Manifestation of COVID-19 pneumonia; role of multiplanar imaging. *Acad Radiol*. 2020;27(5):753–754. DOI: 10.1016/j.acra.2020.03.028.
10. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
11. Wu C., Chen X., Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
12. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
13. Yakubovich R.E. Hemocorrection and extracorporeal blood purification in the elimination of toxic metabolites in sepsis and critical conditions associated with dysregulation of metabolic processes. Grodno: GrGMU; 2017. (in Russian)
14. De Ligt M., Hesselink M.K.C., Jorgensen J. Resveratrol supplementation reduces ACE2 expression in human adipose tissue. *Adipocyte*. 2021;10(1):408–411. DOI: 10.1080/21623945.2021.1965315.
15. Kumar R., Rath H., Haq A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2020;292:198235. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198235.
16. Dravid A., Kashiwa R., Khan Z. Combination therapy of Tocilizumab and steroid for management of COVID-19 associated cytokine release syndrome: a single center experience from Pune, Western India. *Medicine*. 2021;100(29):e26705. DOI: 10.1097/MD.00000000000026705.
17. Titanji B.K., Farley M.M., Mehta A. Use of baricitinib in patients with moderate to severe coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1247–1250. DOI: 10.1093/cid/ciaa879.
18. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
19. On certain issues of providing medical care to patients with COVID-19 infection. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus' ot 24.04.2020 № 488. (in Russian)
20. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 6. 2020.. Available at: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/116/original/28042020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf). (accessed 03.07.2022). (in Russian)
21. Chinikailo A.M., Solovet N.V., Litvinchuk D.V. Experience with tocilizumab in patients with coronavirus infection. *Molodoi uchenyi*. 2021;44:46–49. (in Russian)
22. Formina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 Pneumonia. *Pathog Immun*. 2020;5(1):327–341. DOI: 10.20411/pai.v5i1.392.
23. Mikulska M., Nicolini L. A., Signori A. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237831. DOI: 10.1371/journal.pone.0237831.
24. Kim M.S., An M.H., Kim W.J. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003501. DOI:10.1371/journal.pmed.1003501.
25. Nasir N., Mahmood S.F., Habib K. Treatment of ARDS and hyperinflammation in COVID-19 with IL-6 antagonist Tocilizumab: a tertiary care experience from Pakistan. *MedRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.23.20134072>.
26. Luo P., Liu Y., Qiu L. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
27. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

28. Michot J.M, Albiges L., Chaput N. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020;31(7):961–964. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
29. Zhang X., Song K., Tong F. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv.* 2020;4(7):1307–1310. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001907.
30. Sciascia S., Aprà F., Baffa A. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):529–532.
31. Avdoshina D.D., D'yachkov A.G., Gusev D.A. Tocilizumab in the treatment of systemic inflammatory response in a patient with COVID-19 (clinical case). *Journal Infectology.* 2020;12(3):90–93. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-90-93. (in Russian)
32. Gusev D.A., Vashukova M.A., Fedunyak I.P. Experience with the use of recombinant humanized monoclonal antibodies to the human receptor for interleukin-6 in patients with COVID-19. *Journal Infectology.* 2020;12(3):28–33. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-28-33. (in Russian)
33. Kalatanova A.V., Trofimets E.I., Afanas'eva A.N. Comparative investigation of the efficacy of Cortexin®, Pineamine®, levilimab, adalimumab, and dexamethasone on cytokine storm models. *Pharmacy.* 2021;70(6):42–48. DOI: 10.29296/25419218-2021-06-08. (in Russian)
34. Dotsenko E.A., Sholkova M.V., Gutsalyuk I.Ya. Cytokine storm in coronavirus infection COVID-19: experience of tocilizumab use. *Recipe.* 2021;24(4):434–444. DOI: 10.34883/PI.2021.24.4.001. (in Russian)
35. Zharikova E.V., Kuklina E.A., Zagrekov V.I. Causes of bradycardia in COVID-19: cytokine storm or anti-inflammatory therapy? *Trudnyi patient.* 2021;19(7):35–39. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-7-35-39. (in Russian)
36. Veselova E.I., Kaminskii G.D., Lovacheva O.V. The use of different formulations of tocilizumab in the treatment of patients with moderate to severe COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(1):7–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-7-12. (in Russian)
37. Singh A.K., Majumdar S., Singh R. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: a systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):971–978. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.054.
38. Horby P., Lim W.S., Emberson J. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2021;384:693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
39. Berton A.M., Prencepe N., Giordano R. Systemic steroids in patients with COVID-19: pros and contras, an endocrinological point of view. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(4):873–875. DOI: 10.1007/s40618-020-01325-2.
40. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
41. Tolochko M.V., Leiderman I.N., Khokhunov O.A. Assessment of clinical efficacy of dexamethasone in patients with moderate COVID-19. *General Reanimatology.* 2022;18(1):11–16. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-11-16. (in Russian)
42. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020;133(9):1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
43. Zha L., Li S., Pan L. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust.* 2020;212(9):416–420. DOI: 10.5694/mja2.50577.
44. Zhou W., Liu Y., Tian D. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):18. DOI: 10.1038/s41392-020-0127-9.
45. Mahmud-Al-Rafat A., Majumder A., Taufiqur Rahman K. M. Decoding the enigma of antiviral crisis: does one target molecule regulate all? *Cytokine.* 2019;115:13–23. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.12.008.
46. Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317–1329. DOI: 10.1001/jama.2020.17022.
47. Qin W., Hu L., Zhang X. The diverse function of PD-1/PD-L pathway beyond cancer. *Front Immunol.* 2019;10:2298. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02298.