

Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19

В.Н. Антонов^{1,2}, Г.Л. Игнатова^{1,2}, О.В. Прибыткова^{1,2}, С.С. Слепцова³, Е.А. Стребкова^{4,5}, Е.А. Худякова⁶, А.И. Симакова^{7,8}, С.Ю. Рабев⁹, Е.П. Тихонова^{10,11}, Д.Ю. Курмаева¹², М.А. Петрушин¹³, А.С. Машков¹⁴, Е.В. Гаязова¹⁵, И.В. Яшева¹⁶, М.А. Андреев¹⁷, В.В. Хиновкер¹⁸, А.Ю. Карпунин¹⁹, Б.В. Бережанский²⁰

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

⁴ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия;

⁶ОГБУЗ «Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского», Старый Оскол, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

⁸ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия;

⁹КГБУЗ «Норильская межрайонная больница №1», Норильск, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

¹¹КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия;

¹²ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов помощи», Пенза, Россия;

¹³ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тверь, Россия;

¹⁴Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское», Москва, Россия;

¹⁵ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №3» (Нижегородский гериатрический центр), Нижний Новгород, Россия;

¹⁶Временный инфекционный госпиталь по борьбе с коронавирусной инфекцией на базе РГБУЗ «Черкесская городская клиническая больница», Черкесск, Россия;

¹⁷БУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

¹⁸ФГБУ «Федеральный сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;

¹⁹ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия;

²⁰АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Резюме

У большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются симптомы от легких до умеренных, но примерно в 10% случаев имеет место тяжелое течение заболевания. Для нейтрализации и предупреждения «цитокинового шторма» активно используются ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6). Олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу иммуноглобулина G4/каппа, селективно связывающееся с человеческим ИЛ-6 и эффективно его нейтрализующее.

Цель. Изучить эффективность и безопасность лекарственного препарата Артлегия (олокизумаб) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В анализ вошли данные 610 пациентов в возрасте 55,08±12,68 года, получавших в качестве упреждающей противовоспалительной терапии олокизумаб 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно, однократно. Группу сравнения составили 511 больных в возрасте 55,23±11,23 года, получавших стандартную терапию, без применения ингибиторов ИЛ-6. Контрольные конечные точки: 1. Положительная клиническая динамика на день 7. 2. Динамика С-реактивного белка на 1, 2 и 7-й день терапии. 3. Длительность проведения кислородотерапии. 4. Количество дней госпитализации. 5. Число нежелательных явлений. 6. Исход заболевания.

Результаты. При развитии «цитокинового шторма» иммунные регуляторные события приводят к развитию либо защитного иммунного ответа, либо обострению воспалительного ответа. При применении упреждающей противовоспалительной терапии наблюдается воздействие на Т и В звенья иммунного процесса, имеющее как краткосрочное, так и, что самое главное, долгосрочное влияние. Данные аспекты требуют, несомненно, дальнейших исследований и наблюдений.

Заключение. Применение олокизумаба при новой коронавирусной инфекции COVID-19 продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели. Прежде всего это влияние на выраженность клинических параметров, в виде улучшения общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижения температуры тела до нормальных значений. Динамика С-реактивного белка показывает значимое влияние ингибитора ИЛ-6 на системную воспалительную реакцию.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, упреждающая противовоспалительная терапия, олокизумаб.

Для цитирования: Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 148–154. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522

Experience of olokizumab use in COVID-19 patients

V.N. Antonov^{1,2}, G.L. Ignatova^{1,2}, O.V. Pribytkova^{1,2}, S.S. Sleptsova³, E.A. Strebkova^{4,5}, E.A. Khudyakova⁶, A.I. Simakova^{7,8}, S.Yu. Rabets⁹, E.P. Tikhonova^{10,11}, D.Yu. Kurmaeva¹², M.A. Petrushin¹³, A.S. Mashkov¹⁴, E.V. Gayazova¹⁵, I.V. Yasheva¹⁶, M.A. Andreev¹⁷, V.V. Khinovker¹⁸, A.Yu. Karpunin¹⁹, B.V. Berezhanskiy²⁰

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital №3, Chelyabinsk, Russia;

³Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁴Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;

⁵Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁶St. Luke of Crimea Sary Oskol District Hospital, Belgorod Region, Sary Oskol, Russia;

⁷Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

⁸Territorial Clinical Hospital №2, Vladivostok, Russia;

⁹Norilsk Inter-District Hospital №1, Norilsk, Russia;

¹⁰Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

- ¹¹Karpovich Krasnoyarsk Inter-District Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russia;
¹²Penza Regional Clinical Tertiary Care Centre, Penza, Russia;
¹³Tver Region Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;
¹⁴Voronovskoye Moscow Clinical Center for Infectious Diseases, Moscow, Russia;
¹⁵Nizhny Novgorod Region City Clinical Hospital №3 (Nizhny Novgorod Geriatric Center), Nizhny Novgorod, Russia;
¹⁶Temporary Infectious Diseases Hospital for Coronavirus Disease based at the Cherkess City Clinical Hospital, Cherkessk, Russia;
¹⁷Republican Tuberculosis Dispensary, Cheboksary, Russia;
¹⁸Siberian Clinical Research Center, Krasnoyarsk, Russia;
¹⁹Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia;
²⁰R-Pharm JSC, Moscow, Russia

Most subjects with the COVID-19 experience mild to moderate symptoms, but approximately 10% of cases suffer from severe course of disease. IL-6 inhibitors are actively used to neutralize and prevent the "cytokine storm". Olokizumab is a humanized monoclonal antibody belonging to the G4/Kappa immunoglobulin isotype that selectively binds to human IL-6 and effectively neutralizes it.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Arlegia (olokizumab) for the treatment of subjects with a disease caused by the SARS-COV-2 virus in a real-world clinical setting.

Materials and methods. The analysis included data of 610 subjects aged 55.08±12.68 years who received olokizumab at a single dose of 160 mg/mL – 0.4 mL subcutaneously as a preemptive anti-inflammatory therapy. The comparison group included 511 subjects aged 55.23±11.23 years who received standard therapy without IL-6 inhibitors. Control Endpoints: 1. Positive clinical changes on Day 7. 2. Changes in the CRP levels on Days 1, 2, and 7. 3. Duration of oxygen therapy. 4. Number of days in hospital. 5. Number of adverse events. 6. Disease outcome.

Results. If a "cytokine storm" occurs, immune regulatory events will trigger the development of either a protective immune response or an exacerbated inflammatory response. The use of preemptive anti-inflammatory therapy has both a short-term and, most importantly, a long-term effect on the T and B parts of the immune process. These aspects definitely require further research and observation.

Conclusion. The use of olokizumab to treat the new COVID-19 coronavirus disease has demonstrated a positive effect on clinical and laboratory parameters. Primarily, it affects the severity of clinical parameters by improving the general condition already on the first day of observation, and decreasing body temperature to normal values. The changes in the C-reactive protein levels show a significant effect of the IL-6 inhibitor on the systemic inflammatory response.

Keywords: new COVID-19 coronavirus infection, preemptive anti-inflammatory therapy, olokizumab.

For citation: Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 148–154. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522

ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
КТ – компьютерная томограмма

СРБ – С-реактивный белок
ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
JAK (janus kinases) – ингибиторы янус-киназ
MAS (macrophage activation syndrome) – синдром активации макрофагов

В настоящее время весь мир живет в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, начавшейся в конце 2019 г. в китайской провинции Ухань [1]. У большинства пациентов наблюдаются симптомы от легких до умеренных, но примерно в 10% случаев отмечается тяжелое течение заболевания [2]. Сепсис, дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром являются частыми осложнениями COVID-19. Факторы риска, связанные с поступлением больных в отделение интенсивной терапии и смертью, включают пожилую возраст, сопутствующие заболевания, повышенный индекс массы тела, лимфопению и повышенный уровень трансаминаз, лактатдегидрогеназы, D-димера, ферритина [1]. Ранее это описывалось как синдром гиперцитокинемии, в котором гипервоспаление и полиорганная недостаточность возникают в результате чрезмерного высвобождения цитокинов вследствие неконтролируемой активации иммунной системы [3].

Ревматологи регулярно сталкиваются с данными проблемами при системном ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), болезни Стилла у взрослых, системной красной волчанке и других системных заболеваниях. Синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome – MAS) – одна из форм синдрома «цитокинового шторма», развивается по крайней мере у 10% пациентов с системным ЮИА. По сравнению с пациентами с системным ЮИА без MAS пациенты с этим осложнением с большей вероятностью несут гетерозиготные варианты в генах, опосредующих высвобождение цитотоксических гранул из естественных киллеров (natural killer cells – NK) и CD8+ T-клеток; двуаллельные мутации этих генов вызывают наследственную форму

синдрома «цитокинового шторма», называемую семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Снижение цитотоксичности ухудшает клиренс инфицированных клеток и устранение активированных макрофагов, что приводит к массовому высвобождению провоспалительных медиаторов. Один из этих посредников, интерлейкин (ИЛ)-6, дополнительно ухудшает функцию NK-клеток. У пациентов наблюдается быстрое начало лихорадки, цитопении, коагулопатии, повышенных уровней трансаминаз, гиперферритинемии и полиорганной дисфункции. Исторически краеугольные камни лечения – глюкокортикоиды, внутривенный иммуноглобулин и циклоспорин. Идентификация ключевых медиаторов, управляющих MAS, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 и интерферон (ИФН)-γ, открыла новую эру нейтрализации цитокинов, потенциально способствуя заметному снижению смертности [4].

ИЛ-6 представляет собой плеiotропный цитокин, который играет центральную роль в иммунной регуляции и воспалении [1]. Его важность в понимании как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов подтверждается широким спектром клеток, секретирующих этот цитокин, включая моноциты, макрофаги, T-клетки и B-клетки [5]. ИЛ-6 направляет регулируемый хемокинами транспорт лейкоцитов и индуцирует пролиферацию и дифференцировку T-клеток, а также продукцию антител B-клетками. ИЛ-6 также способствует переходу от врожденного иммунитета к адаптивному посредством регуляции активации, дифференцировки и пролиферации лейкоцитов [5]. ИЛ-6 взаимодействует с двумя рецепторами, gp80 [также известным как рецептор ИЛ-6 (IL-6R), CD126] и передающей сигнал молекулой ко-

рецептора gp130 (CD130), с образованием гексамерного сигнального комплекса. Считается, что образование этого сигнального комплекса представляет собой ступенчатый процесс, во время которого молекула ИЛ-6 сначала связывается с gp80 с образованием димера, а затем с gp130 с образованием гетеротримеров. Затем два гетеротримера объединяются с образованием окончательного активного гексамерного сигнального комплекса (gp80: ИЛ-6: gp130). Gp130 экспрессируется повсеместно, в то же время gp80 присутствует только на определенных субпопуляциях лейкоцитов и гепатоцитах. Биологические терапевтические стратегии включают блокаду рецепторов gp80 ИЛ-6 посредством использования тоцилизумаба или сарилумаба либо самого ИЛ-6, при применении олокизумаба [6]. Олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу иммуноглобулина G4/каппа. Олокизумаб селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 *in vivo* и *in vitro*. Олокизумаб изучен в серии многоцентровых международных исследований третьей фазы, где показаны его безопасность и эффективность при применении более чем у 2400 пациентов с ревматоидным артритом.

Сведения об авторах:

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ГБУЗ ОКБ №3. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Прибыткова Ольга Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием клин. фармакологии ГБУЗ ОКБ №3, гл. внештатный специалист – клинический фармаколог Управления здравоохранения администрации г. Челябинска. ORCID: 0000-0002-0818-9237

Слепцова Снежана Спиридоновна – д.м.н., доц., зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: 0000-0002-0103-4750

Стребкова Елена Алексеевна – к.м.н., доц., зав. инфекционным отд-нием №2 ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середина», ФГБОУ ВО СГМУ, гл. внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава Самарской области. ORCID: 0000-0002-0854-2264

Худякова Елена Алексеевна – зав. инфекционным отд-нием ОГБУЗ «СОБ Святого Луки Крымского». ORCID: 0000-0002-4408-1581

Симакова Анна Ивановна – д.м.н., доц., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ, ГБУЗ ККБ №2, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням Приморского края. ORCID: 0000-0002-3334-4673

Рабец Станислав Юрьевич – зам. глав. врача по организационно-методической работе, врач – клинический фармаколог КГБУЗ НМБ №1. ORCID: 0000-0003-4853-4127

Тихонова Елена Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». ORCID: 0000-0001-6466-9609

Курмаева Джамиля Юсуповна – к.м.н., зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ ПМКЦСВМП. ORCID: 0000-0001-7989-7647

Петрушин Максим Александрович – зав. отд-нием анестезиологии-реанимации №3 ГБУЗ ОКБ. ORCID: 0000-0002-2780-5138

Машиков Александр Сергеевич – зав. 6-м инфекционным отд-нием МКЦИБ «Вороновское». ORCID: 0000-0003-3465-8372

Гаязова Елена Владимировна – врач-невролог ГБУЗ НО ГКБ №3. ORCID: 0000-0001-9621-3550

Яшева Инна Владимировна – зав. пульмонологическим отд-нием Временного инфекционного госпиталя по борьбе с коронавирусной инфекцией на базе РКБУЗ ЧГКБ. ORCID: 0000-0002-2228-5137

Андреев Михаил Анатольевич – зам. глав. врача по мед. части БУ РПТД. ORCID: 0000-0002-4548-2598

Хиновкер Владимир Владимирович – к.м.н., зав. отд-нием анестезиологии-реанимации ФГБУ ФСНКЦ. ORCID: 0000-0002-3162-6298

Карпунин Андрей Юрьевич – к.м.н., глав. врач ГБУ РО ОКБ. ORCID: 0000-0003-0837-8895

Бережанский Борис Витальевич – к.м.н., ст. мед. советник АО «Р-Фарм». ORCID: 0000-0002-2551-9584

Цель научной программы – изучить эффективность и безопасность лекарственного препарата Артлегия (олокизумаб) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных рутинной клинической практики в период госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), с 31.05.2020 по 31.08.2020 в 19 клинических центрах Российской Федерации. В протокол включены данные 610 пациентов, получивших в качестве упреждающей противовоспалительной терапии препарат Артлегия (олокизумаб), раствор для подкожного введения, 160 мг/мл – 0,4 мл, со стандартной терапией согласно критериям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 7.

Критерии включения:

1. Возраст пациента ≥ 18 .
2. Подтвержденный диагноз COVID-19.
3. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (КТ-1–3) или изменения на рентгенограмме органов грудной клетки объемом от 0 до 75% в сочетании с 2 и более критериями:
 - гипертермия $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
 - проведение кислородотерапии;
 - С-реактивный белок (СРБ) ≥ 30 мг/л.

Группу контроля составили 511 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которым назначали стандартную терапию согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 7, без упреждающей противовоспалительной терапии ингибиторами ИЛ-6 или янус-киназ (janus kinases – JAK). Для анализа использовали следующие данные, полученные из медицинских карт стационарных пациентов: возраст, пол, раса, дата госпитализации, отделение госпитализации и объем поражения легких – как критерии тяжести состояния пациента, день введения Артлегии после появления первых признаков коронавирусной инфекции и после госпитализации в стационар, температура тела в день введения Артлегии (день 0) и на 1, 2, 7-й день после инъекции, динамика СРБ на 1, 2 и 7-й день по сравнению с днем введения (день 0), введение других препаратов с иммуносупрессивным действием, используемых для лечения COVID-19 в течение данной госпитализации, необходимость и длительность проведения кислородотерапии и искусственной вентиляции легких, длительность лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность госпитализации, развитие нежелательных явлений и исход заболевания.

Контрольные конечные точки научной программы:

1. Положительная клиническая динамика на 7-й день, определявшаяся как число и доля пациентов со снижением температуры тела и СРБ на 7-й день или в предыдущий день, при отсутствии показателей на 7-й день.

Контактная информация:

Антонов Владимир Николаевич – д.м.н., проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, ГБУЗ ОКБ №3. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Таблица 1. Основные демографические данные пациентов

Параметр	Пациенты, получавшие терапию олокизумабом (n=610)	Пациенты контрольной группы (n=511)
Возраст		
n	610	511
M	55,08	55,23
95% ДИ	54,07–56,08	53,34–57,11
Пол, абс. (%)		
Женский	286 (46,89)	234 (45,8)
Мужской	324 (53,11)	277 (54,2)
Раса, абс. (%)		
Азиатская	71 (11,64)	64 (12,5)
Европеоидная	539 (88,36)	447 (87,5)
Госпитализация абс. (%)		
Общее отделение	525 (86,07)	508 (99,4)
ОРИТ	85 (13,93)	5 (0,6)
Изменения по МСКТ на момент госпитализации, абс. (%)		
КТ-1	43 (7)	24 (4,7)
КТ-2	316 (51,8)	357 (69,9)
КТ-3	251 (41,2)	130 (25,4)
Длительность O ₂ -терапии	8,33 (ДИ 95%, 7,88–8,77)	9,07 (ДИ 95%, 8,56–9,46)
Количество дней госпитализации, общее	17,68 (ДИ 95%, 17,17–18,18)	19,04 (ДИ 95%, 18,21–19,87)*
Количество дней госпитализации после применения упреждающей противовоспалительной терапии	14,31 (ДИ 95%, 13,83–14,80)	15,74 (ДИ 95%, 15,12–16,35)*
Число нежелательных явлений, абс. (%)	15 (2,46)	23 (4,5)
Исход заболевания, абс. (%)		
Выздоровление	596 (97,7)	490 (95,9)
Летальный исход	14 (2,3)	21 (4,1)

*p<0,05.

- Динамика СРБ в 1, 2 и 7-й день терапии.
- Длительность проведения кислородотерапии.
- Количество дней госпитализации.
- Число нежелательных явлений.
- Исход заболевания.

Если какие-либо данные, собираемые в рамках этой программы, оказались недоступны, то они считались отсутствующими. Поскольку в рамках программы проводили анализ динамики состояния пациента, у включенных пациентов не могло быть отсутствующих данных на день введения препарата Артлегиа даже при наличии данных за все последующие дни.

Все данные проанализировали с помощью методов описательной статистики как в целом в общей группе пациентов, так и в определенных подгруппах. Описательная статистика для количественных переменных включала среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиану, 1 и 3-й квартили, минимальное и максимальное значения и число валидных наблюдений (N). Качественные показатели представлены в виде частот и долей в процентах; также представлены 95% доверительные интервалы (ДИ) вокруг точечной оценки (где применимо). Статистическую значимость межгрупповых различий качественных (категориальных) показателей оценивали при помощи точного критерия Фишера или критерия χ^2 , количественных – при помощи критерия Краскела–Уоллиса и критерия Данна для межгрупповых сравнений.

Результаты

Демографическая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Основные клинические характеристики пациентов представлены в **табл. 2**.

Анализ динамики снижения температуры тела показал следующие результаты: в подгруппе, получавшей упреждающую противовоспалительную терапию олокизумабом, у 92,1% (n=562) пациентов в 1-е сутки наблюдалось снижение до нормальных или субфебрильных цифр. К 7-м суткам наблюдения данный показатель имел стойкую положительную динамику у 590 (96,7%) больных. В подгруппе пациентов, получавших стандартную терапию, без применения ингибиторов ИЛ-6, к 7-му дню наблюдения нормализация температуры тела диагностировалась только в 61,8% случаев.

Динамика уровня СРБ при применении олокизумаба показывала выраженную тенденцию к его снижению в 89,8% случаев в сравнении с 21,9% у пациентов на стандартной терапии. Данные изменения имели статистически значимые различия.

Положительную клиническую динамику на 7-й (или предшествующий) день с момента введения препарата Артлегиа зарегистрировали у 592 (97,21%) пациентов (**табл. 3**). Среди пациентов с КТ-1, КТ-2 или КТ-3 число лиц с положительной клинической динамикой на 7-й (или предшествующий) день с момента введения препарата Артлегиа составило 40 (95,24%), 308 (97,47%) и 244 (97,21%). Статистически значимые

Таблица 2. Динамика основных клинических характеристик пациентов к 7-му дню наблюдения

Исследуемый параметр	Пациенты, получавшие терапию олокизумабом (n=610), абс. (%)		Пациенты контрольной группы (n=511), абс. (%)		Достоверность, p
	1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	
Снижение температуры тела	562 (92,1)	590 (96,7)	84 (16,4)	316 (61,8)	<0,05
Снижение уровня СРБ	441 (72,3)	548 (89,8)	67 (13,1)	112 (21,9)	<0,05

Таблица 3. Положительная клиническая динамика на 7-й день (всего и по КТ)

Группа	КТ-1	КТ-2	КТ-3	Всего	Достоверность
Пациенты, получавшие терапию олокизумабом (n=610)	40 (95,24%)	308 (97,47%)	244 (97,21%)	592 (97,21%)	0,632 (f)
Пациенты контрольной группы (n=511)	11 (45,8%)	134 (37,5%)	87 (66,9%)	232 (45,4%)	0,411 (f)
Достоверность	0,002 (f)*	0,001 (f)*	0,002 (f)*	0,002 (f)*	

*(f) – критерий Фишера.

Таблица 4. Длительность госпитализации после введения олокизумаба (всего и по КТ)

Параметр	КТ-1	КТ-2	КТ-3	Всего	Сравнение
n	43	316	251	610	
M	11,88	13,53	15,71	14,31	
CO	4,02	5,40	6,93	6,12	
95% ДИ	10,65–13,12	12,93–14,13	14,85–16,57	13,83–14,80	<0,001(kw)*
Мин.–макс.	7,00–25,00	2,00–36,00	3,00–53,00	2,00–53,00	
Me	11,00	13,00	15,00	13,00	
Q1–Q3	9,00–13,00	10,00–17,00	11,00–19,00	10,00–17,00	

*(kw) – критерий Краскела-Уоллиса.

различия частоты положительной динамики у пациентов с КТ-1, КТ-2 или КТ-3 отсутствовали ($p=0,632$). У пациентов контрольной группы наблюдалась менее выраженная положительная динамика, представленная в **табл. 3**, имеющая достоверные статистические различия по сравнению с группой терапии олокизумабом.

Средняя длительность госпитализации после введения препарата Артлегиа составила $14,31 \pm 6,12$ (от 2 до 53) дня (**табл. 4**); при этом у пациентов с КТ-1 ($n=43$), КТ-2 ($n=316$) или КТ-3 ($n=251$) данный показатель достигал $11,88 \pm 4,02$ (от 7 до 25), $13,53 \pm 5,40$ (от 2 до 36) и $15,71 \pm 6,93$ (от 3 до 53) дня соответственно ($p < 0,001$).

У пациентов с КТ-1, не получавших дополнительной терапии ($n=10$) или получавших кортикостероиды ($n=32$), средняя длительность госпитализации после введения препарата Артлегиа составила $14 \pm 3,94$ (от 7 до 20) и $10,81 \pm 3,04$ (от 7 до 19) дня соответственно ($p=0,014$). У пациентов с КТ-2, не получавших дополнительной терапии ($n=39$), получавших кортикостероиды ($n=265$) или кортикостероиды и ингибиторы JAK ($n=11$), средняя длительность госпитализации после введения препарата Артлегиа составила $11,72 \pm 3,77$ (от 2 до 21), $13,45 \pm 5,25$ (от 5 до 36) и $21,64 \pm 7,27$ (от 13 до 34) дня соответственно ($p < 0,001$). У пациентов с КТ-3, не получавших дополнительной терапии ($n=10$), получавших кортикостероиды ($n=234$) или кортикостероиды и ингибиторы JAK ($n=7$), средняя длительность госпитализа-

ции после введения препарата Артлегиа составила $12,10 \pm 5,78$ (от 3 до 20), $15,61 \pm 6,65$ (от 7 до 53) и $24,43 \pm 10,95$ (от 13 до 39) дня соответственно ($p=0,014$).

Длительность кислородотерапии после введения препарата Артлегиа в исследуемой популяции ($n=586$) составляла $8,33 \pm 5,48$ (от 1 до 35) дня. При анализе подгрупп пациентов с КТ-1 ($n=38$), КТ-2 ($n=303$) или КТ-3 ($n=245$) средняя длительность кислородотерапии после введения препарата Артлегиа составляла $6,42 \pm 4,16$ (от 1 до 22), $7,59 \pm 4,74$ (от 1 до 32) и $9,53 \pm 6,24$ (от 1 до 35) дня. Различия длительности кислородотерапии после применения препарата Артлегиа при группировке по КТ статистически значимы ($p < 0,001$); **табл. 5**. Длительность кислородотерапии после введения препарата Артлегиа у пациентов, получавших терапию кортикостероидами и ингибиторами JAK, статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших терапию кортикостероидами, или у пациентов, не получавших дополнительную терапию ($p < 0,001$ в обоих случаях). Кислородотерапия в контрольной группе составила $9,07 \pm 6,21$ дня, без статистически достоверных различий с аналогичными показателями группы Артлегиа.

Нежелательные явления в группе получавших препарат Артлегиа зарегистрировали у 15 (2,46%) пациентов, каждый из которых получал дополнительную терапию кортикостероидами; у 11 (3,50%) из них нежелательные явления возникли до применения препарата Артлегиа. В исследуемой

Таблица 5. Длительность кислородотерапии после введения олокизумаба (всего и по КТ)

Параметр	КТ-1	КТ-2	КТ-3	Всего	Сравнение
n	38	303	245	586	
M	6,42	7,59	9,53	8,33	
CO	4,16	4,74	6,24	5,48	
95% ДИ	5,05–7,79	7,06–8,13	8,74–10,31	7,88–8,77	<0,001(kw)*
Мин.–макс.	1,00–22,00	1,00–32,00	1,00–35,00	1,00–35,00	
Me	5,50	6,00	8,00	7,00	
Q1–Q3	4,00–7,00	5,00–10,00	5,00–13,00	5,00–10,00	

*(kw) – критерий Краскела-Уоллиса.

Таблица 6. Частота развития летальных исходов (всего и по КТ)

Параметр	КТ-1	КТ-2	КТ-3	Всего	Сравнение
Да	1 (2,33%)	1 (0,32%)	12 (4,78%)	14 (2,30%)	<0,001(f)*
Нет	42 (97,67%)	315 (99,68%)	239 (95,22%)	596 (97,70%)	

*(f) – критерий Фишера.

популяции зарегистрировали 14 (2,30%) летальных исходов, произошедших у 14 (2,64%) пациентов, получавших кортикостероиды: из них 13 (1 пациент с КТ-1, 1 пациент с КТ-2 и 11 пациентов с КТ-3) находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в то время как 1 пациенту (с КТ-3) ИВЛ не проводили. Таким образом, подавляющее большинство летальных исходов зарегистрировали у пациентов, которым проводили ИВЛ, что подтверждает связь возникновения летальных исходов с тяжестью состояния больных, но не с проводимой терапией. В 1 (0,16%) случае зарегистрировано снижение числа лейкоцитов.

В ходе исследования летальные исходы зарегистрировали у 14 (2,30%) пациентов, из которых 1 (2,33%) – с КТ-1, 1 (0,32%) – с КТ-2 и 12 (4,78%) – с КТ-3. Различия в частоте возникновения летальных исходов при группировке по КТ статистически значимы ($p < 0,001$); табл. 6.

У пациентов с КТ-1 зарегистрирован 1 (2,38%) летальный исход, произошедший у 1 (3,12%) пациента, получавшего кортикостероиды. У пациентов с КТ-2 также зарегистрирован 1 (0,32%) летальный исход, произошедший у 1 (0,38%) пациента, получавшего кортикостероиды. У пациентов с КТ-3 зарегистрировали 12 (4,78%) летальных исходов, которые также произошли у 12 (5,13%) пациентов, получавших кортикостероиды. Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали ($p = 1,00$). При этом пациенты в группе терапии олокизумабом были исходно с более тяжелым течением заболевания.

Обсуждение

Последние публикации по изучению воспалительных реакций легочной ткани на воздействие нового коронавируса убедительно свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 отличается от других коронавирусов своей способностью реплицироваться в легочной ткани, ускользать от противовирусных эффектов ИФН I и ИФН III, активировать врожденные реакции и индуцировать выработку цитокинов, необходимых для набора клеток адаптивного иммунитета [1]. Переход между врожденным и адаптивным иммунными ответами имеет решающее значение для клинического прогресса инфекции SARS-CoV-2. Именно в этот критический момент иммунные регуляторные события, все еще плохо изученные, приведут к развитию либо защитного иммунного ответа, либо обострения воспалительного ответа [7, 8]. Защитный

ответ зависит от Т-клеток, при этом CD4 помогает В-клеткам, направленным на производство специфических нейтрализующих антител, и цитотоксическим клеткам CD8, способным устранять инфицированные клетки. Стоит отметить, что 80% инфицирующих клеток COVID-19 – это CD8 [9]. Напротив, дисфункциональная реакция, неспособная подавить репликацию вируса и элиминацию инфицированных клеток, может привести к обострению воспалительной реакции, а она – к «цитокиновому шторму», клинически проявляющемуся тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом и системными последствиями, такими как диссеминированная внутрисосудистая коагуляция. В модели заражения приматов SARS-CoV показано, что вирус реплицировался в легких до 10-го дня после инфицирования; но, как ни странно, воспаление легких являлось более интенсивным после выведения вируса, достигнув пика на 14-й день и оставаясь таковым до 28-го дня. Эти результаты предполагают, что ранняя фаза, зависящая от репликации вируса, действительно происходит, тогда как более поздняя вирусно-независимая, иммунозависимая фаза, похоже, сопровождается обострением воспалительного компонента. Вирусно-независимая фаза объяснена воспалительной реакцией, вторичной по отношению к ингибированию ACE2, или аутоиммунным феноменом из-за распространения эпитопа, вызванного длительным разрушением ткани [10, 11].

При применении упреждающей противовоспалительной терапии наблюдается воздействие на оба звена иммунного процесса, имеющее как краткосрочное, так и, что самое главное, долгосрочное влияние. Данные аспекты требуют, несомненно, дальнейших исследований и наблюдений.

Выводы. Применение олокизумаба при новой коронавирусной инфекции COVID-19 продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели. Прежде всего это влияние на выраженность клинических параметров, в виде улучшения общего состояния уже в 1-е сутки наблюдения, снижения температуры тела до нормальных значений. Динамика СРБ показывает значимое влияние ингибитора ИЛ-6 на системную воспалительную реакцию.

Заключение

Первые результаты научной программы по изучению эффективности и безопасности лекарственного препарата

Артлегиа (олокизумаб) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), в условиях реальной клинической практики показали возможность влиять на один из основных патогенетических компонентов развития COVID-19 – воспаление. Продемонстрирована клиническая и лабораторная эффективность препарата.

Полученные результаты дают повод к дальнейшему научному поиску и организации долгосрочных и более масштабных клинических исследований.

Конфликт интересов.

Б.В. Бережанский является сотрудником ОА «Р-Фарм».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441
2. Pascarella G, Strumia A, Piliago Ch, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. doi: 10.1111/joim.13091
3. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
4. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, et al. *Cytokine.* 2020;133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151
5. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75:1564-81. doi: 10.1111/all.14364
6. Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs.* 2014;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670876>
7. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an acute inflammatory disease. *J Immunol.* 2020;205:12-9. doi: 10.4049/jimmunol.2000413
8. Felsenstein S, Herbert AJ, McNamara SP, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
9. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92:424-32. doi: 10.1002/jmv.25685
10. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:917-27. doi: 10.1038/nri1732
11. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings TDM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 2020;11(1):4704. doi: 10.1038/s41467-020-18450-4

Поступила 20.11.2020