

**Существует ли проблема  
выбора  
антицитокиновых препаратов у  
тяжелых пациентов с COVID-19?**

*Кузнецова И.В., Городник Г.А., Шраменко Е.К., Билошапка В.А.,  
Толстова Н.В.*

Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний  
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, ДОКТМО  
г. Донецк

## Цель применения генно-инженерных биопрепаратов при COVID-19

- Таргетную терапию ингибиторами ИЛ-6 или ИЛ-1 $\beta$  в комбинации с глюкокортикоидами рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких *с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности.*

*Временные методические рекомендации  
Профилактика, диагностика и лечение новой  
коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9  
(26.10.2020)*

Показания к проведению таргетной терапии по версиям 9 (26.10.2020) и 13 (14.10.2021) Временных методических рекомендаций

*ВЕРСИЯ 9*

- o КТ ОГК – поражение легких 3-4 (> 50%)
- o Лихорадка > 38° С в течение 5 дней
- o Число лейкоцитов < 3,0 10<sup>9</sup>/л
- o Абсолютное число лимфоцитов < 1,0 Г/л

*ВЕРСИЯ 13*

- o КТ ОГК – поражение легких 1-2 (≤ 50%)
- o Лихорадка > 38° С в течение 5 дней
- o Число лейкоцитов < 3,0-3,5 10<sup>9</sup>/л
- o Абсолютное число лимфоцитов < 1,0 -1,5 Г/л

## Показания к проведению таргетной терапии по версиям 9 (26.10.2020) и 13 (14.10.2021) Временных методических рекомендаций

### *ВЕРСИЯ 9*

- o Снижение SpO<sub>2</sub> <
- o СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 день заболевания
- o При доступности:  
Ферритин >500нг/мл  
ИЛ-6 >40 пкг/мл

### *ВЕРСИЯ 13*

- o SpO<sub>2</sub> - 94-97%, одышка при физ.нагрузке
- o  $6N \leq \text{СРБ} \leq 9N$
- o При доступности:  
Ферритин >500нг/мл  
ИЛ-6 >40 пкг/мл

## Рекомендуемые препараты таргетной терапии по версиям 9 (26.10.2020) и 13 (14.10.2021) Временных методических рекомендаций

### *ВЕРСИЯ 9*

- Ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб)
- Ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб)
- Блокаторы рецепторов ИЛ-6 (левилимаб, тоцилизумаб)

### *ВЕРСИЯ 13*

- Ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб)
- Ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб)
- Блокаторы рецепторов ИЛ-6 (левилимаб, тоцилизумаб)
- Ингибиторы ИЛ-17А (нетакимаб)
- Блокаторы рецептора ИЛ-1 (анакинра)

## Тенденции применения таргетной терапии по версиям 9 (26.10.2020) и 13 (14.10.2021) Временных методических рекомендаций

В течение одного года пандемии COVID-19 по вопросам применения биопрепаратов изменения произошли в 3 направлениях:

- 1) Рекомендованы более ранние сроки применения биопрепаратов;
- 2) Расширился спектр применяемых препаратов за счет увеличения точек приложения: рецепторы ИЛ-17А, ИЛ-1
- 3) Рекомендованы различные комбинации таргетных препаратов при отсутствии эффекта от монотерапии (тоцилизумаб + олокизумаб)

## Оценка эффективности таргетной терапии

- Снижение уровня маркеров воспаления (СРБ, ферритина, ИЛ-6)
- Нормализация/снижение температуры тела
- Уменьшение выраженности дыхательных нарушений (уменьшение одышки, повышение уровня  $SpO_2$ )
- Улучшение общего самочувствия

## Материал и методы:

- С 23 октября 2020 года отделение интенсивной терапии (ОИТ) совместно с другими структурными подразделениями корпуса № 14 ДОКТМО было определено как Госпитальная база, функционирующая в режиме инфекционного стационара для пациентов с пневмониями COVID -19 /подозрением на COVID -19



## Материал и методы:

- В ОИТ с 23.10.20г по 13.03.21г (141 день) всего пролечено 157 больных. 97 больных до 25.12.21г (включительно) и 60 больных в 2021 году.
- В ОИТ пациенты поступали на 8-12 день болезни в связи с прогрессирующей острой дыхательной недостаточностью (ОДН), резистентной к проводимой оксигенотерапии

## Материал и методы:

- Лечение в Отделении интенсивной терапии проводилось согласно Временным Методическим Рекомендациям Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID- 19)» (8, 9 версия, 10 версии)

## Материал и методы:

- У 43 больных, в связи с отсутствием клинического и лабораторного эффекта от препаратов первой линии для купирования гипериммунной реакции, терапия была дополнена генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)

# Материал и методы:

- Рекомбинантные человеческие антитела к рецепторам ИЛ-6 получили 19 больных: тоцилизумаб (Актемра) – 12 и левилимаб (Илсира) – 7
- Рекомбинантные человеческие антитела, нейтрализующие биологические эффекты фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), - адалимумаб - были назначены 24 пациентам (14 – Хумира, 10 – Далибра)

## Теоретическое обоснование применения адалимумаба#

- o Адалимумаб - рекомбинантный IgG<sub>1</sub>, моноклональное антитело, связывается с растворимым ФНО-α и нейтрализует биологические эффекты ФНО
- o ФНО-α индуцирует синтез ИЛ-6 – ключевого медиатора воспаления при COVID-19

#Адалимумаб не входит в перечень рекомендуемых биопрепаратов

# Теоретическое обоснование применения блокаторов ФНО- $\alpha$

- o Установлено, что повышение уровня ФНО- $\alpha$  – ключевого провоспалительного цитокина – ассоциировано с увеличением летальности
- o Терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$  продемонстрировала способность уменьшать уровни провоспалительных цитокинов, связанных с неблагоприятным исходом при COVID-19

*(Ph. C. Robinson, D.F.L. Liew, J.W. Liew et al., 2020)*

# Материал и методы:

- В пробах крови контролировали в динамике и анализировали следующие маркеры воспалительной реакции: С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), уровень фибриногена, прокальцитонина, количество лейкоцитов, лейкоформулу и скорость оседания эритроцитов (СОЭ)
- У 40 пациентов было определено содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6)

# Материал и методы:

- При поступлении в ОИТ у пациентов, получавших ГИБП, был умеренно выраженный лейкоцитоз ( $10,5 \pm 1,6$  Г/л), лимфопения ( $3,2 \pm 1,9$  %), повышение СОЭ до  $39,7 \pm 8,2$  мм/час
- Уровень СРБ превышал референтные значения в 10-70 и более раз, ферритина – в 10-12 раз, ЛДГ – в 2-3 раза, ИЛ-6 – в 4-6 раз



# Материал и методы:

- У всех больных отмечалась гиперфибриногенемия –  $5,7 \pm 1,4$  г/л
- Значения Д-димера не всегда были критично высокими: колебания от 0,64 мкг/мл до 7,2 мкг/мл (норма  $< 0,44$  мкг/мл)

## Результаты и обсуждение

- На введение ГИБП, независимо от их механизма действия, через 24-48 часов наиболее быстро реагировал значительным (на 35-50 %) снижением СРБ.
- Снижение уровня СРБ сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов: уменьшалось чувство дыхательного дискомфорта, снижалась потребность в высоких фракциях кислорода.

## Результаты и обсуждение

- Уровень ИЛ-6 в крови у обследованных пациентов не превышал 40 пг/мл ( $M \pm \sigma = 24,5 \pm 9,7$  пг/мл, референсные значения  $< 7$  пг/мл)
- В 2-х наблюдениях после введения левилимаба отмечалось повышение уровня ИЛ-6 на 15-20%.

## Результаты и обсуждение

- Из 49 больных умерли 17 пациентов (34,5 %). Летальность среди пациентов, не получавших ГИБП – 54,6 %. Общий показатель летальности среди всех пролеченных больных – 47,2 %
- Отсутствие ожидаемого положительного эффекта от применения ГИБП у большинства больных можно было связать с более поздним введением препаратов (на 3-5 суток), чем у выживших.

# Выводы:

- Использование генно-инженерных биопрепаратов при лечении пациентов с тяжелыми формами течения коронавирусной инфекции имеет убедительные теоретическое и практическое основания

# Выводы:

- Применение ГИБП на этапе лечения в ОИТ сохраняет свою актуальность. Улучшение результатов лечения может быть достигнуто как более ранним назначением этих препаратов, так и расширением их спектра по точкам приложения в схеме каскада системно-воспалительного ответа. На ранних (до ОИТ) этапах могут быть эффективными ингибиторы растворимого ФНО- $\alpha$ .