

УДК 614.2

ДЕФЕКТЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ШКОЛА ЭКСПЕРТА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

А.А. Старченко, А.В. Устюгов



Старченко А.А.



Устюгов А.В.

ООО «Капитал Медицинское
Страхование»

Реферат

Стремительно накрывающие весь мир волны новой коронавирусной инфекции (НКИ) требовали поиска быстрых и эффективных методов снижения тяжести инфекции, недопущения и преодоления ее высокой летальности. Так в практику вошла антицитокиновая противовоспалительная терапия тяжелых осложнений НКИ – «цитокинового шторма», острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, вентилятор-ассоциированной госпитальной пневмонии и др. Одновременно с привлечением врачей различных специальностей к курации больных НКИ возникла необходимость получения обратной связи об эффективности временных рекомендаций и применяемой в соответствии с ними многокомпонентной терапии, с целью их коррекции и совершенствования, а также необходимость в объективной информации о возможных дефектах в оказании медпомощи с целью снижения их вклада в создание риска прогрессирования инфекции и летального исхода. С целью увеличения объемов экспертизы качества медицинской помощи, оказанной при НКИ, к ее выполнению решено привлечь врачей различных специальностей, прошедших специальную подготовку по курации пациентов с НКИ. Именно поэтому предлагаем вниманию экспертов качества медпомощи, привлекаемых к экспертизе случаев курации НКИ, материалы по осуществлению противовоспалительной терапии и ее дефектах: несвоевременное начало упреждающей противовоспалительной терапии при наличии показаний и отсутствии противопоказаний; неправильный выбор методов диагностики (отсутствие мониторинга показателей, являющихся показанием/противопоказанием для назначения противовоспалительной терапии) и лечения (отказ в назначении противовоспалительной терапии при наличии показаний и отсутствии противопоказаний); отсутствие планирования результата лечения с учетом рекомендаций о назначении генно-инженерных биопрепаратов: ингибиторов и моноклональных антител. Своевременная, объективная и научно обоснованная обратная связь от экспертов страховой медицинской организации в органы исполнительной власти субъектов РФ о выявленных дефектах позволит быстро и эффективно принимать управленческие решения по снижению летальности и тяжести течения НКИ.

Ключевые слова:

обязательное медицинское страхование, экспертиза качества медицинской помощи, дефекты качества медицинской помощи, права пациентов, права застрахованных лиц, новая коронавирусная инфекция, противовоспалительная терапия, «цитокиновый шторм», генно-инженерные биопрепараты, моноклональные антитела, COVID-19.

Стремительно накрывающие весь мир волны новой коронавирусной инфекции (НКИ) требовали поиска быстрых и эффективных методов снижения тяжести инфекции, недопущения и снижения ее высокой летальности. Фактически эта задача решалась триедино: с одной стороны, мобилизацией кадрового состава сферы здравоохранения – врачей разных специальностей, которые после интенсивного курса обучения были допущены к курации больных в инфекционных госпиталях; с другой стороны, утверждением клинических рекомендаций по лечению больных НКИ, в которых врачам предлагались самые современные и смелые методы лечения, уже испытанные или примененные в разных странах и научно-медицинских коллективах; с третьей стороны, были осуществлены поиск и предложение конкретных схем патогенетической терапии на основании опыта ведения различных заболеваний, сопровождавшихся тяжелыми воспалительными синдромами. Так в практику вошла антицитокиновая противовоспалительная терапия тяжелых осложнений НКИ – «цитокинового шторма», острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности (ПОН), вентилятор-ассоциированной госпитальной пневмонии и др.

Уже в **версии 5** Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 08.04.2020 в самом начале пандемии НКИ в разделе «5.2. Патогенетическое лечение» впервые появилась рекомендация о применении ингибиторов провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6)

в лечении НКИ: «В настоящее время ингибиторы рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб широко используются для лечения ревматоидного артрита. В КНР у пациентов с COVID-19 наиболее изучен препарат тоцилизумаб, который применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками тяжелого жизнеугрожающего синдрома, высвобождения цитокинов и позволял у большинства достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения препарата (400 мг внутривенно капельно). При применении препаратов, блокирующих провоспалительные цитокины, следует учитывать соотношение пользы и риска для больного. Анализ результатов ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что наиболее эффективно назначение препаратов из этой группы в максимально короткие сроки: с 8-го по 14-й день от момента начала заболевания. Для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением рекомендовано включить препарат тоцилизумаб в дозе 4–8 мг/кг (средняя доза 400 мг); при частичном или неполном ответе эту дозу вводят повторно через 12 ч. Максимум 4 дозы с интервалом 12 ч».

Версия 6 Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 28.04.2020 уже включала рекомендации по применению ингибитора янус-киназы (JAK), подавляющих синтез провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, – генно-инженерного биопрепарата (ГИПБ) – барицитиниб: «5.2. Патогенетическое лечение. В патогенезе ОРДС

Для корреспонденции

Старченко Алексей Анатольевич

Советник генерального директора ООО «Капитал Медицинское Страхование», доктор медицинских наук, профессор, член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, президент НП «Национальное агентство по безопасности прав пациентов и независимой экспертизе», эксперт качества медпомощи

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Устюгов Антон Владимирович

Советник генерального директора
ООО «Капитал Медицинское Страхование»

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Адрес: 115184, Москва, ул. Б. Татарская, д. 13, стр. 19

вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Синдром высвобождения цитокинов создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС, причем интервал времени между первым и вторым событием может составлять менее 1 суток. В этих условиях чрезвычайно важно начать упреждающую терапию, основными препаратами которой являются блокаторы ИЛ-6. К ним относятся тоцилизумаб и сарилумаб, которые хорошо известны как препараты для лечения ревматоидного артрита. При отсутствии данных препаратов необходимо по жизненным показаниям начать терапию глюкокортикоидными (ГКС). Кроме того, при среднетяжелых формах пневмоний с целью подавления гипервоспаления и развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19, можно рассматривать назначение таблетированного препарата барицитиниб (относится к группе JAK) в качестве дополнительной терапии.

Так, официальными рекомендациями Минздрава России начато применение современных моноклональных антител против провоспалительных цитокинов и ГИПБ при НКИ в самом начале пандемии, что привело к спасению многих жизней пациентов с тяжелым течением инфекции.

Одновременно с привлечением врачей различных специальностей к курации больных НКИ возникла необходимость получения обратной связи об эффективности временных рекомендаций и применяемой в соответствии с ними многокомпонентной терапии, с целью их коррекции и совершенствования, а также необходимость в объективной информации о возможных дефектах в оказании медпомощи с целью снижения их вклада в создание риска прогрессирования инфекции и летального исхода. Такая информация была предоставлена всем заинтересованным сторонам экспертами качества медпомощи по профилю «анестезиология и реаниматология» страховых медицинских организаций (СМО) в системе ОМС по результатам экспертизы качества медпомощи (ЭКМП) при летальных исходах НКИ (Гришина Н.И., Старченко А.А., 2020; Старченко А.А., 2020).

Заместитель Министра здравоохранения РФ О.В. Гриднев 16.09.2020 на совещании по видео-конференц-связи Минздрава России представил «Основные причины летальности от COVID-19 и внебольничных пневмоний», среди которых:

- неправильная маршрутизация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- **несвоевременное начало системной противовоспалительной терапии;**
- несвоевременное начало и неправильный выбор антибактериальной терапии;
- несвоевременное начало респираторной поддержки;
- неэффективная антитромботическая терапия.

С целью увеличения объемов ЭКМП, оказанной при НКИ, к ее выполнению решено привлечь врачей различных специальностей, прошедших специальную подготовку по курации пациентов с НКИ. Именно поэтому предлагаем вниманию экспертов качества медпомощи, привлекаемых к ЭКМП случаев курации НКИ, материалы по осуществлению противовоспалительной терапии и ее дефектах.

В.Ю. Земко и соавт. (2020) проанализировали особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19 и установили, что ИЛ-6 как маркер «цитокинового шторма», включающий неконтролируемое высвобождение цитокинов, был выше в 2,5 раза нормы при пневмонии, вызванной коронавирусом. 66,7% включенных в исследование пациентов с пневмонией при COVID-19 умерли. При этом повышенные уровни лактата, ИЛ-6 и лимфопения статистически значимо коррелировали с летальным исходом. Лимфопения и гипергликемия являются наиболее распространенной лабораторной находкой у пациентов с пневмонией тяжелого течения при COVID-19. Сохраняющиеся лимфопения, повышенные уровни креатинина, С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 в сыворотке крови, гипопроотеинемия, повышенный лактат, снижение респираторного индекса были характерны для более тяжелого течения заболевания. Высокий уровень лактата, ИЛ-6 и лимфопения коррелировали со смертностью.

А.С. Рыбалко и соавт. (2021) представили результаты раннего применения селективной сорбции цитокинов при COVID-19-ассоциированном респираторном дистресс-синдроме: раннее применение гемосорбции на фоне неинвазивных методов респираторной поддержки у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной инфекцией COVID-19 и «цитокиновым штормом», позволяет стабилизировать газообмен и остановить дальнейшее прогрессирование ОРДС. Проведение гемосорбции способствует снижению концентраций провоспалительных цитокинов, предотвращает вторичное легочное по-

вреждение. Кроме того, согласно результатам наших наблюдений, применение гемосорбции способствует формированию специфического иммунного ответа на коронавирусную инфекцию. Эффективность сорбции цитокинов позволяет предположить и высокую эффективность антагонистов цитокинов или их ингибиторов в стратегии лечения НКИ.

Ю.С. Полушин и соавт. (2021) указали, что с самого начала эпидемии НКИ важную роль в развитии вирусной пневмонии и поражения других органов стали отводить так называемому «цитокиновому шторму», причем данная концепция прочно обосновалась как в различных статьях, так и в многократно пересматриваемых временных методических рекомендациях МЗ РФ. Авторы представили ретроспективный анализ данных об изменении уровня ИЛ-6 у больных COVID-19: по мере прогрессирования воспалительного процесса в легких уровень ИЛ-6 и ИЛ-18 снижается, что может быть проявлением истощения «цитокинового шторма». Величина дельты, отражающей снижение концентрации ИЛ-6, значимо коррелирует с исходом.

Р.Э. Якубцевич и соавт. (2020; 2021) обобщили собственные данные и данные литературы и указали, что «цитокиновый шторм» представляет собой жизнеугрожающую гиперреакцию иммунной системы, при которой уровень цитокинов в крови резко возрастает. Это приводит к атаке иммунитета на клетки собственного организма и, как следствие, может стать причиной разрушения тканей и органов. «Цитокиновый шторм», вызванный SARS-CoV-2, обуславливает тяжелое течение заболевания и является важнейшим фактором высокого уровня летальности у таких пациентов, которая в отделениях интенсивной терапии составляет 25,8%, а среди пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) достигает 90%. Авторы указали на опасность этого явления: воспаление, развивающееся в разных органах, в сочетании с гипоксией, которая возникает на фоне поражения легких, может привести к органной недостаточности. В частности, ОРДС, наблюдаемый при тяжелом течении COVID-19, приводит к дыхательной недостаточности вследствие повреждения легких после «цитокиновой бури», которая в большинстве случаев и становится причиной смерти таких пациентов. Кроме того, мощный выброс цитокинов иммунной системой в ответ на вирусную стимуляцию и/или вторичные инфекции может приводить к ПОН как при сепсисе (поражение сердечно-сосудистой, выделительной, гепатобили-

арной систем). Снижение уровня воспалительных цитокинов в крови достигается путем блокады их выработки медикаментозными средствами или их экстракорпорального удаления. Авторы считают, что в настоящее время наиболее клинически изученным в терапии «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19 признан препарат тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантный гуманизированный антагонист рецепторов ИЛ-6. Так как ИЛ-6 – один из наиболее опасных цитокинов, отражающих в целом картину формирования «цитокинового шторма», можно предполагать наличие связи между повышением уровня ИЛ-6 и показателя смертности таких пациентов. В ряде клинических исследований наблюдались положительные результаты лечения пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 при применении тоцилизумаба.

Л.С. Намазова-Баранова и соавт. (2020) предполагают, что некоторые ГИБП могут снижать риск тяжелого течения COVID-19 и развития «цитокинового шторма». Вместе с тем авторы отметили, что восприимчивость к коронавирусной инфекции у больных, получающих ГИБП, может быть незначительно выше, чем в общей популяции. Авторы склоняются к мнению, что ингибиторы провоспалительных цитокинов и JAK могут снижать риск развития и тяжелого течения COVID-19, при этом решение о продолжении терапии или отмене ГИБП должно приниматься индивидуально с оценкой общего статуса, наличия сопутствующих патологий (в частности, сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких и др.), тяжести течения основного заболевания, возможности отмены ГИБП с учетом риска потери его эффективности в дальнейшем («выживаемость терапии»), возможного влияния ГИБП на риск развития COVID-19 и иммунопатогенез коронавирусной инфекции, а также ориентируясь на эпидемиологическую обстановку в регионе проживания пациента.

С.С. Бобкова и соавт. (2021) представили обзор литературы с критическим анализом концепции «цитокиновой бури» у пациентов с НКИ (COVID-19): 1) уже практически в самом начале пандемии было показано, что у части больных COVID-19 сопровождается агрессивным воспалительным ответом с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, что напрямую коррелировало с выраженностью повреждения легких, развитием ПОН и неблагоприятным исходом; 2) широкое принятие концепции «цитокиновой бури» привело к карди-

нальной смене парадигмы лечения инфекционных заболеваний: впервые в комплексном лечении вирусной инфекции стали активно применяться лекарственные средства супрессивной иммунотерапии с механизмом прицельного лечебного воздействия, блокирующего эффекты цитокинов. Авторы приводят общепринятую классификацию цитокинов по механизму действия: 1. *Провоспалительные цитокины*: интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-1, -6, -12; фактор некроза опухолей (TNF- α); интерфероны (IFN- α , - β , - γ); хемокины – ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактивный белок-1 (MCP-1), полипептиды (RANTES) и др. – продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ; многие авторы отмечают, что высокий уровень этих цитокинов является отражением активности и тяжести патологического процесса. 2. *Противовоспалительные цитокины*: ИЛ-4, ИЛ-10; трансформирующие факторы роста (TGF- β) и др., регулирующие специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления. 3. *Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета* (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

В.А. Отделенов и соавт. (2020) проанализировали данные литературы о возможности применения анакинры при COVID-19. Анакинра – антагонист рецепторов к провоспалительному цитокину ИЛ-1, изначально показанный для применения в ревматологии. Механизм действия анакинры связан с блокированием биологической активности ИЛ-1 α и ИЛ-1 β методом конкурентного ингибирования связывания ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 типа I. Поводом для возможности применения анакинры при тяжелом течении НКИ явился высокий уровень провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, хотя корреляционная связь между тяжестью состояния пациентов с НКИ и уровнем ИЛ-1 β не была установлена, но потенциальная возможность применения анакинры не исключается для патогенетического лечения «цитокинового шторма», наблюдаемого у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Авторы указали, что рекомендации Brigham and Women's Hospital COVID-19 Clinical Guidelines Therapeutics Anti-IL-1 Agents (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept) рассматривают предпочтительное применение блокатора ИЛ-1 с коротким периодом полувыведения (анакинра) у пациентов с тяжелым течением НКИ, с подозрением на начинающийся «цитоки-

новый шторм» или при активной фазе «цитокинового шторма». Авторы приводят данные сайта clinicaltrials.gov об 11 клинических исследованиях анакинры у пациентов с COVID-19 в разных дозах и способах введения (внутривенно, подкожно) при гипоксической пневмонии и ОРДС без ПОН (300 мг 1 раз в день в/в в течение 5 дней с последующим постепенным снижением доз) и при ОРДС с ПОН (анакинра 300 мг 1 раз в день в/в в сочетании с руксолитинибом 5 мг 2 раза в день перорально). Авторы сообщают об успешных случаях применения анакинры у пациентов с тяжелым течением НКИ: через 72 ч после начала применения анакинры отмечены значительное снижение маркеров воспаления, ферритина, повышение уровня лимфоцитов, снижение печеночных трансаминаз, постепенное восстановление функции дыхания. Авторы делают заключение: «При невозможности применения других противовоспалительных препаратов, в том числе блокаторов ИЛ-6, включенных во временные методические рекомендации Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, врачебной комиссией может быть рассмотрен вопрос применения анакинры».

Р.Э. Якубцевич и соавт. (2020) сообщили, что препарат анакинра является рекомбинантным антагонистом ИЛ-1-рецептора и первым произведенным биологическим агентом, блокирующим ИЛ-1. Анакинра блокирует связывание ИЛ-1 α и ИЛ-1 β с ИЛ-1-рецептором, тем самым подавляя провоспалительные эффекты ИЛ-1. Анакинра оказалась полезной у пациентов с тяжелым сепсисом без значительных побочных эффектов, рекомендуемая доза препарата для взрослых составляет от 100–200 мг в день до 100 мг три раза в неделю.

В.М. Цветов и соавт. (2020) проанализировали целесообразность рутинного применения препарата олокизумаб при COVID-19. Препарат олокизумаб зарегистрирован на территории РФ под торговым наименованием артлегия. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению, олокизумаб показан для лечения пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом. Олокизумаб представляет собой гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) моноклональное антитело. Олокизумаб селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 *in vivo* и *in vitro*. Препарат

не указан в Американской и Европейской фармакопее и не зарегистрирован на территории этих стран. Авторы указали, что в трех публикациях предполагается его эффективность на основании принадлежности к классу ингибиторов ИЛ-6 в отсутствие доказательной базы для данного обобщения. Авторы пришли к выводу о возможности его применения в рамках клинических испытаний.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании назначение тоцилизумаба госпитализированным больным COVID-19, не получавшим ИВЛ, сопровождалось снижением комбинированной частоты ИВЛ и летального исхода, но выживаемость не улучшалось (Salama С. и соавт., 2020). Ретроспективное наблюдение за больными, получавшими препарат, выявило не только улучшение аналогичной комбинированной точки, но и уменьшение летальности (Rossi В. и соавт., 2020). Еще одно рандомизированное открытое исследование, где пациенты также не нуждались в ИВЛ, не смогло продемонстрировать преимуществ тоцилизумаба по сравнению со «стандартной» терапией (Salvarani С. и соавт., 2020). В сентябре 2020 г. рабочая группа RECOVERY опубликовала данные метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований применения кортикостероидов у пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке (1 703 пациента). Применение кортикостероидов по сравнению с плацебо или стандартной терапией снижало шансы смерти пациентов в течение 28 дней на 34% (The WHO Rapid Evidence, 2020). 30 апреля – 1 мая 2021 г. опубликованы результаты применения тоцилизумаба в исследовании RECOVERY (RECOVERY, 2021). С 23 апреля 2020 г. по 24 января 2021 г. 4 116 (19%) из 21 550 пациентов исследования RECOVERY были рандомизированы в группу тоцилизумаба (2 022) или стандартной терапии (2 094). 28-дневная смертность в группе тоцилизумаба составила 31% и в группе стандартной терапии – 35%. Однако данная тенденция наблюдалась только у пациентов, получающих тоцилизумаб в комбинации с дексаметазоном.

А.С. Колбин (2020), изучив раннюю оценку эффективности лекарственных средств при лечении больных COVID-19, пришел к выводу, что самым частым изучаемым лекарством является тоцилизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, единственное одобренное фармрегулятором США (FDA) лекарство для купирования «цитокинового шторма».

S. Esposito и соавт. (2020) отметили среди надежд современной терапии инфекции COVID-19 тоцилизумаб. Авторы сослались на факты, что у больных тяжелым COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, повышается плазменная концентрация ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-7 и ИЛ-10 и TNF- α , что получило название «цитокинового шторма». По мнению авторов, однократное введение тоцилизумаба не влияет на активность болезни у крайне тяжелых больных даже в сочетании с системными ГКС, однако повторные введения, даже в меньших дозах, у крайне тяжелых больных могут дать положительный результат.

Ш. Йокота и соавт. (2020) представили комплексную схему лечения «цитокинового шторма» при НКИ из 3 стратегий: 1. Лечение противовирусными препаратами против SARS-CoV-2. 2. Подавление «цитокинового шторма». 3. Лечение поврежденных органов, дисфункции дыхательной системы вследствие ОРДС, дисфункции центральной нервной системы вследствие отека мозга и дисфункции системы коагуляции-фибринолиза при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). ИЛ-6 является одним из ведущих цитокинов «цитокинового шторма». Одна из стратегий лечения подавления избыточных эффектов ИЛ-6 заключается в блокировании связывания рецепторов с ИЛ-6 с помощью антител против ИЛ-6, таких как тоцилизумаб. Было показано, что при назначении тоцилизумаба клинические симптомы, насыщение крови кислородом, лабораторные данные и результаты компьютерной томографии (КТ) грудной клетки улучшились на следующий день лечения. Другой центральный цитокин «цитокинового шторма» – это ИЛ-1 β . Анакинра – рекомбинантный белок антагонистов рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra). Для того чтобы вызвать воспалительный ответ, ИЛ-6 и тумор-некротический фактор TNF- α связываются со своим рецептором на поверхности клетки и активируют внутриклеточные сигнальные пути. С внутриклеточной частью этих рецепторов связываются тирозинкиназы, такие как JAK. Когда эти цитокины связываются со своим рецептором, происходит фосфорилирование JAK, что в цепи молекулярных реакций приводит к дальнейшему увеличению синтеза провоспалительных цитокинов. Поскольку ингибиторы JAK конкурентно и специфично ингибируют активность JAK (индуцированную цитокиновой стимуляцией в клетках), они могли бы теоретически одновременно ингибировать синтез сразу несколько цитокинов. Уста-

новлено, что барицитиниб очень быстро подавляет активность JAK, вызванную цитокиновой стимуляцией, и, кроме того, предотвращает проникновение вирусов в клетки легких. Таким образом, возможно, что барицитиниб предотвращает как вторжение вирусов в клетки легких пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, так и патогенную индукцию «цитокинового шторма». Тофацитиниб, другой ингибитор JAK, не способен предотвращать проникновение вирусов в клетки.

В.А. Отделенов и соавт. (2020) рассматривали возможность применения препарата барицитиниб у пациентов с COVID-19 для терапии «цитокинового шторма». Барицитиниб применялся в дозе 4 мг/день. Лечение барицитинибом хорошо переносилось, без серьезных побочных эффектов. Лихорадка, показатели SpO₂, PaO₂/FiO₂, СРБ и результаты шкалы NEWS значительно улучшились в группе, получавшей барицитиниб, по сравнению с контрольной группой. Перевод в ОРИТ наблюдался у 33% контрольных пациентов и ни у одного из пациентов, получавших барицитиниб. На 2-й неделе лечения были выписаны 58% пациентов, получавших барицитиниб, и только 8% в контрольной группе. Применение барицитиниба может рассматриваться в качестве дополнительной терапии при среднетяжелых формах пневмоний у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями с целью подавления гипервоспаления и развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19. Режим дозирования барицитиниба: 4 мг один раз в сутки внутрь в течение 7–14 дней.

Эти же авторы (2020) оценили возможность применения канакинумаба при COVID-19. Канакинумаб связывается с человеческим ИЛ-1β, нейтрализуя, таким образом, его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ-1β с его рецепторами, ИЛ-1β-индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. Таким образом, канакинумаб подходит для коррекции заболеваний и состояний, характеризующихся гиперпродукцией ИЛ-1β на местном или системном уровне. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 с подозрением на начинающийся «цитокиновый шторм» или «цитокиновый шторм» в активной фазе рекомендуется, по согласованию с ревматологами и специалистами по лечению инфекционных заболеваний, рассмотреть возможность использования блокаторов ИЛ-1. При этом

более предпочтительны блокаторы ИЛ-1 с коротким периодом полувыведения (анакинра). Следует отметить, что при применении канакинумаба повышается риск развития серьезных инфекций. Следует проявлять осторожность при назначении канакинумаба пациентам с инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к инфекциям. Наиболее часто при применении канакинумаба отмечаются инфекции дыхательных путей (в том числе пневмония), инфекции уха, инфекции мочевыводящих путей, головокружение, боль в верхней части живота, реакции в месте введения, артралгия, преходящее снижение клиренса креатинина, протеинурия, лейкопения. Применение канакинумаба может быть рекомендовано у пациентов с COVID-19 в клинических исследованиях.

Т.В. Честнова и А.С. Подшибякина (2021) представили обзор литературы о механизмах воздействия и эффективности препаратов, применяемых при лечении COVID-19, в том числе данные по тоцилизумабу и силтуксимабу. Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИЛ-6 и блокирует его функционирование, из чего возможно полагать, что данный препарат будет полезен пациентам с COVID-19, у которых развивается «цитокиновый шторм», сопровождающийся повышением уровня ИЛ-6, основного провоспалительного цитокина. Терапию тоцилизумабом в сочетании с кортикостероидами рекомендуется начинать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления «цитокинового шторма» и предотвращения развития ПОН. Показаниями для его назначения являются сочетание данных КТ (объем поражения легочной паренхимы более 50%, КТ3–4) с двумя или более следующими признаками: снижение концентрации кислорода, рост уровня в 3 раза на 8–14-й дни заболевания, лихорадка выше 38 °С в течение 5 дней, число лейкоцитов менее 3,0×10⁹/л; абсолютное число лимфоцитов менее 1×10⁹/л, уровень ферритина крови выше 500 нг/мл.

Тоцилизумаб был использован в Италии и Китае: 21 пациент с гипоксемией получал терапию тоцилизумабом 400 мг в виде внутривенной инфузии (большинство пациентов получили одну дозу, но 3 больных получили две дозы). У пациентов отмечалось клиническое СРБ-улучшение с быстрым сокращением воспалительных маркеров. Нежелательных эффектов не было зарегистрировано. Чаше

всего используемая доза данного препарата составляет 400 мг. При недостаточном ответе на первую дозу введение можно повторить через 12 ч. Общая доза не должна превышать 800 мг. Нежелательными эффектами использования тоцилизумаба являются: повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ); реакция на инфузию (примерно у 10% пациентов) вплоть до анафилаксии; спонтанная желудочно-кишечная перфорация и высокий риск развития оппортунистических инфекций, например туберкулеза или инвазивных грибковых инфекций. Симптомы, которые могут повлиять на выбор тоцилизумаба включают: – ОРДС, особенно прогрессирующий; – прогрессирующее повышение маркеров воспаления, таких как СРБ, ферритин, отсутствие заметного повышения ферритина свидетельствует против развития «цитокинового шторма»; – повышение потребности в вазопрессорах, шок; – сокращение двух клеточных линий («бицитопения», как варианты: тромбоцитопения и лейкопения, тромбоцитопения и анемия); – стойкая лихорадка, устойчивая к антипиретикам; – клиническое ухудшение, несмотря на проводимое комплексное лечение, необъяснимое другими событиями, такими как внутрибольничная бактериальная инфекция.

Силтуксимаб – альтернативный препарат со схожими клиническими эффектами, анти-ИЛ-6-моноклональное антитело. Силтуксимаб препятствует опосредованному ИЛ-6 росту В-лимфоцитов и плазматических клеток, секреции фактора роста эндотелия сосудов и аутоиммунным явлениям. Используется в дозе 11 мг/кг в/в один раз. Общие нежелательные эффекты: – отек (>26%); – респираторные инфекции; – кожная сыпь (28%); – тромбоцитопения (8%); – гипотензия (4%).

Б.Т. Чурадзе и соавт. (2020) представили опыт «первой волны»: результаты лечения пациентов с COVID-19. Авторы применяли тоцилизумаб, препарат из группы ингибиторов ИЛ-6, и ГКС в случае развития клинической картины синдрома высвобождения цитокинов («цитокинового шторма») и угрозы возникновения и прогрессирования ОРДС. Показаниями для подобной терапии служила 3–4-я степень поражения легких по данным КТ в сочетании с двумя и более признаками: снижение сатурации; уровень СРБ выше 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания; лихорадка выше 38 °С в течение 5 дней; уровень лейкоцитов менее $3,0-3,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или менее 15%. Авторы применили ингибитор

ИЛ-6 тоцилизумаб в соответствии с утвержденными показаниями у 80 (29%) пациентов и при этом не отметили каких-либо значимых неблагоприятных последствий: у всех пациентов отмечались клинический эффект в виде нормализации температуры тела, снижение острофазовых показателей.

К.Б. Мирзаев и соавт. (2020) изучали целесообразность применения метилпреднизолона в лечении ОРДС у пациентов с COVID-19 в сочетании с введением тоцилизумаба. Авторы сделали вывод, что при ОРДС у больных COVID-19 допустимо назначение ГКС по жизненным показаниям при отсутствии блокаторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб). Возможные условия применения: назначение метилпреднизолона в течение 3 дней (с возможностью продления курса до 5–7 дней) следует рассмотреть по решению врачебной комиссии при прогрессировании заболевания и отрицательной динамике в виде ухудшения дыхательного/клинического статуса или нарастания маркеров воспаления через 48 ч после назначения тоцилизумаба.

В.Н. Антоновым и соавт. (2020) представлен опыт применения олокизумаба у больных COVID-19, исходящий из полученных ранее данных, что для нейтрализации и предупреждения «цитокинового шторма» активно используются ингибиторы ИЛ-6. Олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывающееся с человеческим ИЛ-6 и эффективно его нейтрализующее. Авторы изучили эффективность и безопасность лекарственного препарата артегия (олокизумаб) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в условиях реальной клинической практики: в анализ вошли данные 610 пациентов, средний возраст которых составил 55 лет, получавших в качестве упреждающей противовоспалительной терапии олокизумаб 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно, однократно. Группу сравнения составили 511 больных (средний возраст 55 лет), получавших стандартную терапию без применения ингибиторов ИЛ-6. Контрольные конечные точки: 1. Положительная клиническая динамика на 7-й день. 2. Динамика СРБ на 1, 2 и 7-й дни терапии. 3. Длительность проведения кислородотерапии. 4. Количество дней госпитализации. 5. Число нежелательных явлений. 6. Исход заболевания. Авторы отметили, что при развитии «цитокинового шторма» иммунные регуляторные события приводят к развитию либо защитного иммунного ответа, либо к 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. Применение олокизумаба при НКИ (COVID-19) продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели: улучшение общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижение температуры тела до нормальных значений, падение уровня СРБ, что показывает значимое влияние ингибитора ИЛ-6 на системную воспалительную реакцию.

О.В. Жукова и соавт. (2020) представили результаты сравнительного анализа по данным литературных источников клинической эффективности и безопасности использования ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1, JAK и системных ГКС в терапии тяжелых форм COVID-19. Авторы пришли к выводу, что имеются данные об успешном использовании антагониста рецептора ИЛ-1 при развитии «цитокинового шторма». Анализ данных фазы III рандомизированного исследования использования антагониста рецептора ИЛ-1 (анакинры) свидетельствует о значительном улучшении выживаемости и отсутствии серьезных побочных реакций у пациентов при развитии сепсиса. Использование антагониста рецептора ИЛ-1 при тяжелых формах COVID-19 может быть перспективным направлением в терапии. Особое место в развитии «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 принадлежит ИЛ-6, поэтому воздействие на ИЛ-6 и/или механизмы, связанные с его продукцией, являются точкой приложения в лечении тяжелых пациентов. Для лечения «цитокинового шторма», в основе патогенеза которого находятся нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, избыточная активация цитотоксических лимфоцитов и макрофагов с массивным высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарный колоний-стимулирующий фактор, MCP-1) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин), инфильтрация внутренних органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, что приводит к воспалительной реакции высокой интенсивности, при COVID-19 применяются блокаторы ИЛ-6: так, тоцилизумаб, представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое оказывает антагонистическое действие на рецептор ИЛ-6, и использующийся согласно рекомендациям в лечении ревматоидного артрита, может играть ключевую роль в лечении тяжелобольных

пациентов с COVID-19. При использовании тоцилизумаба выявлены улучшение основных показателей в течении COVID-19 и снижение смертности в тяжелых и критических состояниях. В ходе проведенного авторами анализа установлено, что наибольшие показатели эффективности имеет ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, далее следует системный ГКС дексаметазон. Выбор лекарственных препаратов должен осуществляться исходя из состояния пациента, сопутствующих заболеваний и используемых в терапии лекарственных препаратов с целью минимизации риска нежелательных межлекарственных взаимодействий. Для ингибитора ИЛ-1 анакинры на фоне самой низкой эффективности среди сравниваемых лекарственных препаратов установлена высокая эффективность для пациентов с сопутствующими гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом, что делает ее препаратом выбора среди пациентов с данными состояниями и заболеваниями при развитии «цитокинового шторма». Необходимо учитывать наличие тоцилизумаба для стабилизации состояния пациентов с развившимся «цитокиновым штормом», у которых использование дексаметазона опасно. При использовании тоцилизумаба риск развития суперинфекции развивался в два раза чаще по сравнению с контролем при использовании у пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ (54% относительно 26%). При этом статистически значимого изменения смертности в течение 28 дней в группе пациентов с суперинфекцией и без нее не было установлено.

А.С. Самойлов и соавт. (2020) сообщили об успешном опыте применения стратегии противовоспалительной терапии в лечении тяжелой формы COVID-19, включающей воздействие на иммунный ответ в несколько ступеней: 1-я ступень – иммуносупрессия; 2-я ступень – эфферентная терапия для удаления циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов и других биологически активных веществ; 3-я ступень – иммунокоррекция после завершения пульс-терапии и плазмообмена препаратами иммуноглобулина человеческого. Первая ступень – иммуносупрессия – предполагает, что пациентам с поражением легких по данным КТ 3–4-й степени, уровнем прокальцитонина менее 0,5 нг/мл, самостоятельным дыханием либо при использовании ИВЛ менее 48 ч для купирования «цитокинового шторма» вводится тоцилизумаб в разовой дозе 400 мг инфузионно в течение 1 ч однократно (при отсутствии тоцилизумаба – сарилумаб по 200 мг шприц-ручка подкожно однократно). Для подавления гиперерги-

ческой иммунной реакции, а возможно, и аутоиммунного компонента патогенеза – короткий агрессивный курс пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 суток.

М.Ю. Фролов и соавт. (2020) оценивали экономический эффект применения биологической терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием «цитокинового шторма» с помощью препаратов с разными мишенями воздействия: ингибитором ИЛ-6 (олокизумаб) и ингибиторами рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб). Олокизумаб – первый зарегистрированный в мире отечественный ингибитор ИЛ-6, блокирующий непосредственно ИЛ-6, а не его рецептор. В группе активной терапии пациенты с COVID-19-ассоциированным синдромом «цитокинового шторма», определяемым как быстрое респираторное ухудшение плюс минимум два из трех биомаркеров со значительным повышением (С-реактивный белок более 100 мг/л; ферритин более 900 мкг/л; D-димер более 1500 мкг/л), получали высокие дозы метилпреднизолона внутривенно в течение 5 дней подряд (250 мг в 1-й день, а затем 80 мг во 2–5-й дни). Если респираторное состояние не улучшилось в достаточной степени, на 4-е сутки назначался блокатор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб (8 мг/кг массы тела, однократная инфузия). Контрольные пациенты были ретроспективно отобраны из пула ранее поступивших пациентов ($n=350$). Всего назначение тоцилизумаба потребовалось у 43% пациентов. При этом пациенты, получавшие активную терапию, имели на 65% меньший риск смертности, потребность в ИВЛ у них также была на 71% меньше. Авторы отметили, что данных об эффективности олокизумаба при COVID-19 на момент исследования не было, поэтому экстраполяция результатов применения тоцилизумаба на олокизумаб является допущением исследования. В качестве гипотезы авторы выдвинули следующее утверждение: поскольку мишенью действия препаратов является система ИЛ-6, эффективность препаратов будет сопоставима. Олокизумаб обладает сопоставимой безопасностью с тоцилизумабом и сарилумабом. Однако в исследовании длительностью 24 недели и 20-недельным периодом оценки безопасности терапии олокизумабом не было ни одного случая анафилаксии, перфорации кишечника или больших сердечно-сосудистых нежелательных явлений (острая сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая

атака, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, незапланированная реваскуляризация), зарегистрированных для тоцилизумаба и сарилумаба. Анализ затрат при применении метилпреднизолона в сочетании с тоцилизумабом в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией показал, что данный режим терапии позволяет дополнительно избежать случаев летального исхода. Авторы указали на сокращение затрат системы здравоохранения при принятии гипотезы о равной эффективности тоцилизумаба, олокизумаба и левилимаба за счет сокращения затрат на лекарственную терапию. Авторы посчитали, что по результатам исследования зафиксирован главный и важный результат: препараты, воздействующие на систему ИЛ-6, в сочетании со кортикостероидами являются затратной-эффективной опцией терапии как среднетяжелых, так и более тяжелой когорты пациентов с COVID-19, в том числе с признаками развития «цитокинового шторма». Но данная группа препаратов указывается как основная для лечения данного состояния.

И.Г. Никитин и соавт. (2020) сообщили о случае развития лекарственного гепатита у пациента с COVID-19 на фоне приема тоцилизумаба – препарата, ингибирующего рецептор ИЛ-6. Длительно сохраняющаяся гиперферментемия после прекращения терапии, по-видимому, обусловлена замедленным периодом полувыведения тоцилизумаба, оказывающего влияние на окислительно-восстановительную систему цитохромов печени. Пациенты с хроническими заболеваниями печени более уязвимы к клиническим последствиям COVID-19, поскольку при данной инфекции нередко наблюдаются гипоксия и гипоксемия вследствие тяжелого течения пневмонии или «цитокинового шторма». Наличие декомпенсированного цирроза печени определяет не только повышенный риск развития более тяжелых форм COVID-19, но и прогрессирование собственно хронического заболевания печени. Для достижения эффективных результатов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 существенное значение имеют тщательное клиническое мониторирование, персонализированный подход к лечению каждого пациента с учетом коморбидности, иммунного статуса, межлекарственных взаимодействий.

Д.Е. Каратеев и Е.Л. Лучихина (2020) представили обзор иммуномодулирующей медикаментозной терапии при НКИ. Авторы отметили, что наибольший опыт в области COVID-19 накоплен в отношении

препарата тоцилизумаб. Даже при описании единичных клинических наблюдений, включая случаи сочетанной тяжелой патологии (НКИ в сочетании с множественной миеломой, раком почки и др.), применение тоцилизумаба приводило к улучшению. В ряде исследований отмечены стабилизация или улучшение состояния пациентов, наблюдались снижение потребности в кислороде и положительная динамика при компьютерной томографии легких, снижение летальности на 65% и уменьшение необходимости ИВЛ. Авторы приводят результаты опубликованных исследований по применению сарилумаба при COVID-19, число которых значительно меньше. Итальянские исследователи описали группу из 8 стационарных пациентов, которым применялся сарилумаб в дозе 400 мг путем внутривенной инфузии в течение 1 ч (стандартный путь введения сарилумаба – подкожный). Первое введение проводили в течение 24 ч с момента госпитализации, далее повторяли через 48 и 96 ч в дозе 200 мг внутривенно. Семь пациентов показали значительное улучшение и были выписаны в пределах 14 дней с негативным тестом на коронавирус, один больной 83 лет умер. Более крупное итальянское исследование SARI-RAF сравнивало терапию с включением сарилумаба в дозе 400 мг внутривенно однократно у 28 больных (COVID-19 с подтвержденной по данным КТ двусторонней пневмонией и признаками гипервоспалительного ответа) и выявило укорочение периода до улучшения по данным КТ легких (10 дней по сравнению с 24 днями в контроле), умерли 2 (7%) против 5 (18%) в контроле ($p=0,42$), частота клинического улучшения была равной (64%). В июне 2020 г. в РФ был зарегистрирован оригинальный препарат левилимаб по показанию «угрожающий жизни острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся повышенным высвобождением цитокинов». Гиперпродукция ИЛ-1 β , так же как ИЛ-6, играет одну из главных ролей в развитии синдрома высвобождения цитокинов. В России зарегистрирован один препарат из этой группы – канакинумаб, моноклональное антитело к ИЛ-1 β с обоснованием назначения этого препарата при «цитокиновом шторме» у больных COVID-19. Применение ингибиторов JAK при «цитокиновом шторме» выглядит оправданным: барицитиниб изучали более широко. В течение 2 недель наблюдения в группе барицитиниба отмечалось более значимое улучшение показателей температуры тела, SpO₂, SpF и других параметров, ни одному больному не потребовался перевод в кон-

трольной группе – 33%), были выписаны 58% больных против 8% в контроле. При оценке 2-недельного исхода частота летальности была значительно ниже в группе барицитиниба по сравнению с контролем (0 против 6,4%); перевод в ОРИТ был показан 0,88% на барицитинибе против 17,9% пациентов в группе контроля; выписаны 77,8% получавших барицитиниб против 12,8% в группе контроля.

А.А. Таубе (2020) сообщила, что ремдесивир и тоцилизумаб, применяемые в настоящее время в терапии COVID-19, способствуют уменьшению клинических проявлений и улучшению состояния пациентов, в том числе с тяжелой формой заболевания.

Е.Л. Насонов (2020) привел данные обзора литературы о важной роли ИЛ-6 в иммунопатогенезе COVID-19, свидетельствующие об увеличении концентрации этого цитокина в сыворотках пациентов, в первую очередь при тяжелой форме заболевания: у пациентов ($n=1302$) с тяжелым течением COVID-19 уровень ИЛ-6 был в 3 раза выше, чем у пациентов с легким/умеренным течением заболевания; его базальная концентрация коррелирует с развитием двустороннего поражения легких и выраженностью лихорадки; увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с прогрессированием ОРДС и риском летальности; риск развития тяжелого течения COVID-19 возрастает при уровне ИЛ-6 выше 55 пг/мл, а летальности – при его уровне выше 80 мг/мл; у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке коррелирует с распространенностью воспаления легких (>50%) по данным КТ и выраженным снижением числа Т-лимфоцитов-хелперов; повышение концентрации ИЛ-6 с высокой достоверностью ассоциируется с потребностью в ИВЛ и является предиктором развития дыхательной недостаточности (ИЛ-6 >80 пг/мл); тяжесть COVID-19 ассоциируется с пороговой концентрацией ИЛ-6 (24,3 пг/мл), особенно при сочетанном увеличении уровня D-димера.

Автор сообщает о разработанных предварительных рекомендациях (протоколы) применения тоцилизумаба для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 или имеющих высокий риск развития синдрома «цитокинового шторма»: *1. Показания.*
1. Пациенты с респираторными симптомами, находящиеся в тяжелом, но не критическом состоянии, имеющие признаки нарушения газообмена, проявляющиеся в умеренной одышке, тахипноэ, отрицательной динамике SpO₂ или SpO₂ \leq 93%, PaO₂/FiO₂ \leq 30

мм рт.ст., в отсутствие критических проявлений заболевания, таких как тяжелая респираторная недостаточность, ОРДС, нарушение сознания, кардиогенный шок. 2. Пациенты с респираторными симптомами, находящиеся в критическом состоянии, имеющие клинические проявления ОРДС, в том числе умеренный ОРДС (Берлинские критерии: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт.ст.), или тяжелую дыхательную недостаточность, или признаки ухудшения течения ОРДС, нуждающиеся в ИВЛ, или в состоянии шока, или имеющие сопутствующую мультиорганную недостаточность, требующую интенсивного мониторинга и терапии. 3. Пациенты с высоким риском развития синдрома «цитокинового шторма» (ферритин более 600 мкг/мл; D-димер $>1,0$ мг/л) в сочетании с нарастанием неблагоприятных клинических проявлений. Назначение ингибиторов ИЛ-6 нецелесообразно при низкой вероятности выживания пациентов (<48 ч) и проведения ИВЛ (>48 ч). II. *Режим дозирования.* Индукционная терапия: а) тоцилизумаб (внутривенно, в течение 60 мин): 50–60 кг – 400 мг; ≥ 60 –85 кг – 600 мг; ≥ 85 кг – 800 мг; б) сарилумаб – 200–400 мг (подкожно). Дополнительное назначение ингибиторов ИЛ-6Р в той же дозе через 8–12 ч: отсутствие или недостаточный клинический эффект, или отсутствие снижения концентрации высокочувствительного СРБ $<50\%$ от исходного, и/или отсутствие снижения концентрации D-димера, фибриногена или ферритина. III. *Мониторинг* (до первого введения, сразу перед вторым введением, через 24 ч и 36 ч после второго введения): общий анализ крови, включая тромбоциты; АЛТ/АСТ; лактатдегидрогеназа (ЛДГ); D-димер; ферритин; СРБ; ИЛ-6. IV. *Абсолютные противопоказания:* гиперчувствительность; тяжелые бактериальные и грибковые инфекции (выраженное увеличение концентрации прокальцитонина); выраженное повышение концентрации АСТ/АЛТ (более 5 верхних границ нормы); нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л); тромбоцитопения (менее $50,0 \times 10^9$ /л); недавнее (с учетом периода полувыведения) применение ГИПБ или таргетных базисных противовоспалительных препаратов по поводу иммуновоспалительных заболеваний. V. *Относительные противопоказания:* беременность, кормление грудью; латентный туберкулез; нетяжелые бактериальная и грибковая инфекции; гепатит В и С; сердечная недостаточность (IV класс по NYHA); тяжелое (неоперабельное, многососудистое) поражение коронарных артерий; цирроз печени, алкогольный гепатит, рак печени;

тяжелая деменция, прогрессирующие нервно-мышечные заболевания; тяжелые, хронические заболевания легких с исходной потребностью в кислороде $\geq 60\% FiO_2$; первичная легочная гипертензия (III–IV класс по NYHA); прогрессирующие онкологические заболевания. VI. *Предупреждение:* на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6Р может наблюдаться развитие нейтропении (в течение 2 дней после введения, максимальное – через 24 ч), тромбоцитопении и увеличение уровней печеночных трансаминаз.

Шаг в отношении высокого риска развития синдрома «цитокинового шторма» был сделан в процессе применения ингибитора JAK барицитиниба, который, ингибируя активность протеинкиназ JAK1 и JAK2, подавляет синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6. Оказалось также, что наряду с противовоспалительным действием барицитиниб обладает способностью блокировать инфицирование вирусом клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса. Одно из перспективных направлений фармакотерапии связано с ингибцией ИЛ-1, который инициирует гиперпродукцию широкого спектра цитокинов, включая ИЛ-6. Ингибиторы ИЛ-1 – анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1) и канакинумаб (моноклональное антитело к ИЛ-1 β) – весьма эффективны при широком круге аутовоспалительных заболеваний, а анакинра – также при сепсисе. Получены данные об успешном применении анакинры у пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19.

В.С. Смирнов и А.А. Тотолян (2020) рассмотрели возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции и сообщили, что тоцилизумаб особенно показан при лечении критических случаев течения COVID-19, сопровождающегося повышением уровня ИЛ-6. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата не должна превышать 800 мг (8–14 мг/кг).

М.Ю. Щелканов и соавт. (2020) в фундаментальном обзоре литературы указали на терапию тоцилизумабом в качестве варианта лечения тяжелых или критических случаев COVID-19 с повышенным уровнем ИЛ-6, секретируемого моноцитами и макрофагами, который является одним из основных факторов иммунологического ответа и симптомов у пациентов с «цитокиновым штормом». Рекомендуемая доза составляет 4–8 мг/кг, или 400 мг внутривенно однократно с возможностью повторения дозы через 12 ч (не более 800 мг/сут). Авторы указали на применение постоянной внутривенной инфузии анакинры, способной гасить «цитокиновый шторм»

и потому имеющей очевидные перспективы для терапии тяжелых случаев COVID-19.

Б.С. Белов и соавт. (2020) указали, что ключевую роль в формировании «гипервоспалительного статуса» играют ИЛ-1 и ИЛ-6, это делает целесообразным использование ингибиторов данных цитокинов в фармакотерапии SARS-CoV-2. Авторы сообщили, что тоцилизумаб может рассматриваться в качестве «спасательной терапии» у больных ОРДС в рамках COVID-19, если другие методы лечения не дали результатов или недоступны. Применение рекомбинантного растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 – анакинры – при тяжелом сепсисе привело к значительному улучшению выживаемости среди пациентов с признаками синдрома активации макрофагов при отсутствии каких-либо тяжелых нежелательных реакций. Применение анакинры у больных с умеренной и тяжелой пневмонией в рамках COVID-19 показало хорошую клиническую эффективность и переносимость. Применение барицитиниба у госпитализированных больных пневмонией в рамках COVID-19 следует рассматривать с крайней осторожностью.

Н.Г. Ганюкова и соавт. (2020) оценивали эффективность таргетной терапии ингибитором ИЛ-6 олокизумабом в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной НКИ. Сплошным методом авторами были отобраны 48 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, имеющие показания для назначения олокизумаба, которые были разделены на 2 группы: получавшие олокизумаб в дозе 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно однократно и не получавшие препарат из-за наличия противопоказаний для его введения. Первой контрольной точкой для получения лабораторных показателей являлись первые сутки накануне введения олокизумаба, второй контрольной точкой – 5-е сутки после введения препарата. Первичным исходом исследования являлись исходы лечения больных со среднетяжелой пневмонией, обусловленной НКИ, вторичным исходом исследования являлось влияние олокизумаба на лабораторные критерии «цитокинового шторма». На 5-е сутки на ИВЛ находились только пациенты, не получавшие олокизумаб, получавшим не требовалась ИВЛ. Лабораторные критерии «цитокинового шторма» были ниже у получавших олокизумаб. Выздоровление зарегистрировано у 96,5% пациентов, получавших олокизумаб, и у 78,9% в группе не получавших препарат; смерть произошла у 3,5% получавших

олокизумаб и у 21,1% не получавших олокизумаб. Авторы заключили: олокизумаб продемонстрировал способность снижать клинические проявления (гипертермию) и некоторые биохимические предикторы «цитокинового шторма»: СРБ и уровень лейкоцитов. Также при введении препарата были выявлены положительные клинические эффекты: снижение доли пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ и большая частота положительных исходов лечения.

Е.И. Веселова и соавт. (2021) представили результаты применения разных форм тоцилизумаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 в реальной клинической практике. Авторы показали, что при развитии у пациентов «цитокинового шторма» эффективно применение тоцилизумаба в обеих формах (как для внутривенного, так и для подкожного введения). При использовании тоцилизумаба для внутривенного введения динамика показателя СРБ (особенно при высоких показателях – более 150 мг/л) более интенсивна, чем при подкожном введении.

Применение внутривенной и подкожной форм тоцилизумаба имело одинаковую долгосрочную эффективность: уровень СРБ к 7-м суткам после введения препарата сопоставимо снижался в обеих группах, сроки полной нормализации показателя значимо не отличались.

К.А. Цыганков и соавт. (2021) изучали влияние неинвазивных методик респираторной поддержки на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной НКИ. Авторы осуществляли введение глюкокортикоидов в моноварианте или в комбинации с человеческими моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) в качестве патогенетической терапии. В ходе проведенного исследования продемонстрировано отсутствие влияния неинвазивных методик на частоту летального исхода у пациентов с НКИ. В то же время выявлено снижение частоты летального исхода при использовании комбинации «тоцилизумаб + глюкокортикоид» на фоне высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной ИВЛ, что позволило избежать интубации трахеи и перевода пациента на ИВЛ. Данный результат может свидетельствовать об эффективном подходе коррекции острой дыхательной недостаточности в ОРИТ у взрослых пациентов с COVID-19. Комбинация «тоцилизумаб + глюкокортикоиды» позволила снизить частоту летального исхода. Такие результаты возможно объяснить более частым использованием

патогенетической терапии на фоне высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной ИВЛ, что позволило сократить количество переводов на ИВЛ и тем самым снизить летальность. Авторы указали, что данный факт подтвержден исследованиями, которые показывают высокую эффективность использования тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, проявляющуюся в нормализации температуры тела, лабораторных показателей и регрессе дыхательной недостаточности в 75% случаев, а также уменьшение сроков госпитализации, что особенно важно при массовом поступлении пациентов в медицинские учреждения. Авторами сделан вывод: *«Использование неинвазивных методик респираторной поддержки у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной НКИ, в сочетании с терапией в комбинации «тоцилизумаб + глюкокортикоид» позволяет снизить частоту развития летального исхода».*

К.А. Айтбаев и соавт. (2021) в обзоре эпигенетически-направленной терапии тяжелых респираторных вирусных инфекций указали, что применение тоцилизумаба может обеспечить новые терапевтические возможности для контроля взаимодействий «вирус-хозяин» при развитии критического состояния. Тоцилизумаб представляет особый интерес как гуманизированное моноклональное антитело, которое может противодействовать «цитокиновому шторму», связанному с высоким риском сердечно-сосудистой смертности.

По сообщению авторов, клинические исследования у пациентов с ревматоидным артритом продемонстрировали, что терапия тоцилизумабом может предотвратить кардиоваскулярную дисфункцию через два основных эпигенетическизависимых механизма: 1) уменьшение нейтрофильных внеклеточных ловушек (НЕТозов – NETs, neutrophil extracellular traps), играющих ключевую роль в развитии тромботических осложнений, которые приводят к острой дыхательной недостаточности при COVID-19; 2) повышение уровней микроРНК в сыворотке крови, подавляющих НКИ, посредством ингибирования трансляции вирусных белков и репликации вирусов. Авторы заключили, что применение данной стратегии интенсивной патогенетической терапии значительно уменьшило продолжительность ИВЛ и пребывание в ОРИТ, а также позволило быстро деэскалировать терапию и приступить к ранней реабилитации.

О.Н. Титова и соавт. (2021) изучили клинико-лабораторные и лучевые параметры, ассоциируемые

с различными исходами НКИ (COVID-19) тяжелого течения с пневмонией у пациентов, получавших тоцилизумаб. В проведенном исследовании были сопоставлены группы больных COVID-19 с двусторонним поражением легких, получавших в ходе лечения тоцилизумаб. Пациенты, выписанные впоследствии с улучшением, отличались от скончавшихся рядом клинико-функциональных, лучевых и лабораторных показателей, начиная с первого дня госпитализации. В результате проведенного авторами исследования отмечено, что погибшие больные COVID-19, получавшие тоцилизумаб, отличались от выживших более тяжелым течением заболевания. Это становилось очевидным уже на этапе поступления в стационар. В приемном отделении пациенты, которые в дальнейшем скончались, характеризовались более выраженными гипоксемией, повышением уровня СРБ и объемом поражения легочной ткани. Хотя впоследствии у всех больных течение COVID-19 признавалось тяжелым, скончавшиеся пациенты чаще курировались в ОРИТ, и только им назначалась ИВЛ. Напротив, временной интервал с начала болезни или со дня госпитализации до дня введения тоцилизумаба с исходом COVID-19 не ассоциировался. Ко дню назначения тоцилизумаба в обеих группах наблюдалась тенденция к усугублению нейтрофилии и лимфопении. У умерших имело место достоверное повышение отношения нейтрофилы/лимфоциты, которое продолжало нарастать и после введения препарата. Это отражало как сохранявшуюся лимфопению, так и прогрессию нейтрофилии вследствие, вероятно, развивавшихся нозокомиальных инфекций. Тяжелое течение у умерших больных могло быть следствием иммуносупрессивного действия тоцилизумаба и ассоциироваться с летальным исходом. Мониторинг отношения нейтрофилы/лимфоциты с первого дня госпитализации предлагается для оценки необходимости более раннего назначения противовоспалительной терапии больным COVID-19. Снижение содержания СРБ у выживших больных после введения тоцилизумаба допустимо связывать с противовоспалительным действием препарата. У выживших пациентов, получавших тоцилизумаб, содержание ферритина в крови в день назначения препарата и через несколько дней после не было столь высоким, как у погибших. Более того, у выживших больных концентрация ферритина после введения тоцилизумаба достоверно снижалась, тогда как у скончавшихся она практически не изменялась. Авторы сделали выводы: пациенты,

умершие от COVID-19, получавшие тоцилизумаб, отличались от выживших более тяжелым течением заболевания, приводящим к необходимости ИВЛ, более выраженной гипоксемией уже при поступлении в стационар, а также объемом поражения легочной ткани и лабораторными отклонениями, включая отношение нейтрофилы/лимфоциты, содержание СРБ и концентрацию ферритина. Мониторинг перечисленных показателей представляется необходимым для оценки течения болезни и принятия решения о проведении противовоспалительной терапии COVID-19 тоцилизумабом.

М.К. Васильченко и соавт. (2021) отметили эффективность в отношении благоприятного влияния на конечные точки у госпитализированных пациентов только двух препаратов – дексаметазона и тоцилизумаба. Кортикостероиды и ингибиторы ИЛ-6, вероятно, имеют преимущества в отношении смертельного исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Системное воспаление, ассоциированное с COVID-19, и гипоксическая дыхательная недостаточность могут быть связаны с повышенным высвобождением цитокинов, о чем свидетельствует повышенный уровень ИЛ-6, СРБ, D-димера и ферритина. Предполагается, что снижение уровней ИЛ-6 и/или его провоспалительных свойств уменьшает продолжительность и/или тяжесть заболевания COVID-19. Существует два класса одобренных ингибиторов ИЛ-6: моноклоны против рецепторов ИЛ-6 (например, сарилумаб, тоцилизумаб) и моноклональное антитело против самого ИЛ-6 (силтуксимаб). Эти препараты были оценены для лечения пациентов с COVID-19, у которых развился системный противовоспалительный ответ. Полученные данные многих клинических исследований противоречивы, однако отмечаются обнадеживающие результаты в отношении тоцилизумаба и его положительного влияния на перевод пациентов на ИВЛ и летальность в течение 28 дней, особенно в совместном назначении с дексаметазоном. В связи с этим препарат рекомендован для назначения в случаях тяжелого течения COVID-19 с сопутствующей пневмонией и противопоказан у лиц с иммунодефицитом. Сарилумаб имеет сходный с тоцилизумабом механизм действия. ИЛ-1 – это провоспалительный цитокин, который вырабатывается активированными макрофагами, кератиноцитами, стимулированными В-клетками и фибробластами. Повышенный уровень ИЛ-1 регистрируется у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Повышение ИЛ-1 ассоциировано

с «цитокиновым штормом». Анакинра – рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ-1 человека. Анакинра используется для купирования «цитокинового шторма», в том числе после неэффективной терапии тоцилизумабом. Систематический обзор и метаанализ 9 исследований показали, что анакинра снижает потребность в инвазивной механической вентиляции и риске смертности у госпитализированных неинтубированных пациентов по сравнению со стандартным. Ингибиторы JAK предлагаются в качестве лечения COVID-19, потому что они могут предотвратить фосфорилирование ключевых белков, участвующих в передаче сигнала, которое приводит к иммунной активации и воспалению (провоспалительные эффекты ИЛ-6). Иммуносупрессия, вызванная этим классом лекарств, потенциально может уменьшить воспаление и связанные с ним иммунопатологии, наблюдаемые у пациентов с COVID-19. Кроме того, ингибиторы JAK, особенно барицитиниб, имеют теоретическую прямую противовирусную активность через вмешательство в вирусный эндоцитоз, потенциально предотвращая проникновение вируса в восприимчивые клетки и их инфицирование. В настоящее время достаточных данных имеется только в отношении препарата барицитиниб.

В.О. Бицадзе и соавт. (2021) указали, что в терапии уже заболевших COVID-19 основное внимание должно быть привлечено к торможению «цитокинового шторма» (мишени – ИЛ-1, ИЛ-6, система комплемента, ингибиторы JAK) и торможению тромботического шторма и ДВС. Учитывая роль «цитокинового шторма» и ДВС-синдрома в патогенезе нарушений при тяжелых формах COVID-19, с точки зрения авторов, именно терапия, направленная на снижение уровня цитокинов и комплемента (анакинра, тоцилизумаб, экулизумаб и другие противовоспалительные препараты), а также избыточной тромбинемии (низкомолекулярный гепарин), на сегодняшний день играет определяющую роль в снижении рисков смерти этих больных.

В.Ю. Терехова (2021) привела результаты исследования применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, целью которого было оценить эффективность применения тоцилизумаба в разовой дозе 400 мг у пациентов с COVID-19 разных возрастных групп, находящихся на разного уровня респираторной поддержке. Отмечена наибольшая приверженность терапии у возрастной группы до 50 лет, наименьшая – у группы старше 70 лет. Автор объясняет это наличием неблагоприятного преморбидно-

го фона и сопутствующих хронических заболеваний у данных пациентов. Несмотря на это, наблюдались положительная динамика и изменение рассматриваемых показателей во всех группах. После введения тоцилизумаба во всех группах достоверно снизилась тяжесть состояния по шкале NEWS2, уровень СРБ, фибриногена, ИЛ-6, прекратилась лихорадка. В группе до 50 лет также было достигнуто достоверное снижение ЛДГ, повышение лимфоцитов. Исходя из полученных результатов, автор предполагает, что в условиях отсутствия этиотропной терапии у пациентов с COVID-19 возможно применение тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ в качестве патогенетической терапии, особенно на ранних стадиях в целях купирования гиперцитокинемии и предотвращения развития тяжелых форм и осложнений COVID-19. Автор сожалеет, что использование тоцилизумаба ограничено из-за его относительно высокой стоимости, а также особенностей хранения и транспортировки (температура хранения 2–8 °С, транспортировка с использованием холодоэлементов).

О.В. Жукова и А.Л. Хохлов (2021) провели сравнительный анализ клинической и экономической составляющих использования ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба и системного ГКС дексаметазона в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании данных литературы. Авторы установили, что использование дексаметазона увеличивает вероятность выживания на 3,1%, тоцилизумаба – на 22,5%. Использование дексаметазона в процессе лечения способно привести к увеличению выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелыми формами COVID-19 во всей популяции на 1,0%, тоцилизумаба – на 16,5%. Риск развития суперинфекции отмечался в 2 раза чаще по сравнению с контролем при использовании тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ (54% против 26%). Терапия кортикостероидами должна проводиться с особой осторожностью у пациентов с СД. Поскольку они представляют определенную часть больных с тяжелой степенью COVID-19, при планировании закупок, а также бюджета необходимо учитывать наличие тоцилизумаба для стабилизации состояния пациентов с развившимся «цитокиновым штормом», у которых использование дексаметазона опасно. Несмотря на относительно сопоставимую клиническую эффективность дексаметазона и тоцилизумаба при значительном перевесе стоимости последнего, нельзя полностью заменить использование тоцилизумаба дексаметазоном.

Данное обстоятельство связано с большим количеством нежелательных реакций на лекарственные препараты и потенциальных межлекарственных взаимодействий, которые наблюдаются в терапии тяжелых форм COVID-19. В частности, терапия дексаметазоном должна проводиться с особой осторожностью у больных СД. Учитывая тот факт, что среди пациентов с тяжелой степенью течения COVID-19 определенную часть занимают такие больные, тоцилизумаб необходим для стабилизации состояния пациентов с развившимся «цитокиновым штормом», у которых использование дексаметазона опасно. Также тоцилизумаб является препаратом выбора у пациентов с язвенной болезнью желудка, кровотечениями желудочно-кишечного тракта, а также на фоне приема фторхинолонов и амиодарона. Применение дексаметазона может быть рекомендовано пациентам с вирусным гепатитом В и сепсисом, вызванным патогенами, отличными от COVID-19.

С.С. Бобкова и соавт. (2021) представили результаты ретроспективного когортного исследования сравнительной эффективности и безопасности применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с НКИ (COVID-19) тяжелого течения. В одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование включены три группы пациентов с однократным введением тоцилизумаба (200 пациентов), левилимаба (100 пациентов) и олокизумаба (100 пациентов). Исходно оценивались содержание СРБ, объем поражения паренхимы легких по данным КТ. Конечными точками выбраны развитие сепсиса и летальный исход. При сравнительном анализе клинических исходов в группах было выявлено статистически незначимое увеличение риска развития сепсиса и наступления летального исхода в группе левилимаба по сравнению с группами тоцилизумаба и олокизумаба. При сравнении числа летальных исходов в зависимости от препарата не удалось выявить значимых различий, как и при сравнении частоты случаев сепсиса в зависимости от введенного препарата. При анализе данных пациентов, получивших тоцилизумаб, не выявлено значимых различий при подкожном и внутривенном введении. Шансы сепсиса в группе подкожного введения тоцилизумаба были ниже в 2,28 раза по сравнению с группой внутривенного введения. В заключение авторы указали, что применение у пациентов с тяжелым течением COVID-19 разных препаратов моноклональных антител против ИЛ-6 не выявило достоверных различий в летальных

исходах между тоцилизумабом, левилимабом и олокизумабом.

Л.В. Ермохиной и соавт. (2021) проанализирована эффективность ряда методов лечения COVID-19 в ОРИТ (одноцентровое ретроспективное когортное исследование). Авторы применяли тоцилизумаб (блокатор ИЛ-6) в дозе 4–8 мг/кг/введение в сочетании с ГКС внутривенно капельно в течение 60 мин при отсутствии инфузии других препаратов; максимальная доза (800 мг) не превышалась. В группе пациентов с применением тоцилизумаба в ОРИТ ($n=87$) скончались 26,4% ($n=23$), выжили 73,6% ($n=64$); в группе, где тоцилизумаб не применялся, скончались 50,0% ($n=158$), выжили 50,0% ($n=158$). Различия в частоте неблагоприятного исхода были статистически значимыми.

Е.А. Жидкова и соавт. (2021) изучали экономические аспекты лечения COVID-19 в условиях стационара. Авторами проведен сплошной ретроспективный анализ историй болезни 6255 пациентов, госпитализированных в ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», где лечение ингибиторами рецептора ИЛ-6 получили 1367 (22%) пациентов. Выписаны 942 пациента, получавших ингибиторы рецептора ИЛ-6. Летальность пациентов, получавших ингибиторы рецептора ИЛ-6, составила 11,6%. Терапия ингибиторами рецептора ИЛ-6 позволила снизить сроки пребывания пациентов в ОРИТ на 30%, продолжительность ИВЛ – на 10%, а показатель летальности среди пациентов с лабораторными признаками «цитокинового шторма» – в 2 раза по сравнению с больными, не получавшими лечение ингибиторами рецептора ИЛ-6. Это повлекло за собой снижение инкрементальных затрат, несмотря на высокую цену ингибиторов рецептора ИЛ-6. Так, при КТ-4 средняя стоимость лечения одного пациента снизилась на 16%, при хронической почечной недостаточности – на 8% по сравнению с больными, не получавшими лечение ингибиторами рецептора ИЛ-6. В COVID-госпитале ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» разработаны критерии безопасного введения препаратов ингибиторов рецептора ИЛ-6, к которым относят: – подтвержденный COVID-19 (результат полимеразной цепной реакции и/или компьютерной томографии); – лихорадка более 38,5–39 °С в течение 5–7 дней; – нормальный или незначительно повышенный уровень прокальцитонина; – тромбодинамика и бакпосевы из 5 локусов: 2 периферические вены, мазок из зева, мокрота/бронхоальвеолярный лаваж, моча накануне введения ингибиторов ре-

цептора ИЛ-6; – низкомолекулярный гепарин в уже подобранной дозе по тромбодинамике.

В.И. Петров и А.Ю. Рязанова (2021) представили клинико-экономический анализ потребления лекарственных препаратов пациентами инфекционного стационара Волгоградской области. Показано, что добавление тоцилизумаба к терапии кортикостероидами позволяет снизить абсолютный риск летального исхода на 6%. В заключение авторы указали, что расходы 8 месяцев терапии пациентов с НКИ в инфекционных отделениях стационара Волгоградской области составили чуть более 23 млн рублей, что превышает обычный годовой бюджет стационара. Около половины всех средств была потрачено на антибактериальные препараты. На упреждающую противовоспалительную терапию, включающую как генно-инженерные препараты, ингибиторы JAK, так и кортикостероиды, было израсходовано около трети всех средств. Среди препаратов упреждающей противовоспалительной терапии по расходам лидировали генно-инженерные препараты, стоимость одного введения которых варьировала от 40 до 60 тыс. рублей. Таким образом, для минимального лечения в течение 10 дней одного пациента с НКИ с бактериальными осложнениями без учета лечения сопутствующих состояний и интеркуррентных событий, по данным 2020 г., могло уйти от 4 тыс. рублей (цефтриаксон, дексаметазон, эноксапарин, уминофер) до 130 тыс. рублей (меропенем, линезолид, тоцилизумаб 1 введение, фавипиравир, дексаметазон, эноксапарин в лечебной дозе).

Е.С. Аронова и Б.С. Белов (2021) представили обзор «Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды», в котором указали результаты применения генно-инженерных препаратов при НКИ. В ходе международного рандомизированного клинического исследования EMPACTA в группе, получавшей тоцилизумаб, отмечено значимое снижение риска перевода больных на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо. В третьем исследовании CORIMUNO-19 были включены пациенты, которым требовалась кислородная поддержка в объеме как минимум 3 л/мин. Показано уменьшение на 33% частоты инвазивной/неинвазивной вентиляции легких или летального исхода в группе тоцилизумаба на 14-й день, однако показатели летальности на 28-й день значимо не отличались от группы контроля, получавшей стандартную терапию. Исследование REMAP-CAP, куда включались пациенты, поступившие в отделение

интенсивной терапии в течение 2 дней, было преждевременно остановлено, поскольку было получено достаточное количество положительных результатов, позволяющих судить об увеличении выживаемости на фоне применения тоцилизумаба. В некоторых исследованиях было показано снижение частоты серьезных инфекций в группе с тоцилизумабом по сравнению с плацебо или группой стандартной терапии. Авторы полагают, что нельзя полностью исключить, что ингибирование ИЛ-6 не оказывает значимого влияния на клиническую эволюцию COVID-19. Предполагается, что, помимо ИЛ-6, важную роль в патогенезе воспаления при COVID-19 играет также ИЛ-1. На этом основании были приняты попытки лечения тяжелых и критических больных COVID-19 с помощью анакинры, рекомбинантного антагониста человеческого рецептора ИЛ-1. При анализе нерандомизированных когортных исследований с участием 184 больных было показано, что смертность пациентов, получавших анакинру, была значительно ниже, чем в контрольной группе. Более того, при лечении анакинрой риск потребности в ИВЛ был значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы. В феврале 2020 г. была опубликована статья, авторы которой предположили, что барицитиниб – ингибитор JAK1/2, может положительно влиять на воспалительную реакцию, вызванную COVID-19-ассоциированной гиперцитокинемией. Барицитиниб может оказывать прямое противовирусное действие, предотвращая проникновение вируса в клетки-мишени. Результаты нескольких проспективных и ретроспективных когортных исследований показали, что сочетание барицитиниба со стандартной терапией приводило к лучшим результатам, чем в группе контроля. Далее было показано, что барицитиниб в сочетании с ремдесивиром привел к среднему к более быстрому (на один день) выздоровлению. Наилучший эффект был отмечен у пациентов, получавших на момент включения в исследование высокопоточную оксигенацию или неинвазивную вентиляцию легких. Кроме того, 28-дневная смертность у пациентов, получавших дополнительный кислород, составила 7,5% в группе, получавшей барицитиниб, и 12,9% в группе, получавшей плацебо. Комбинация барицитиниба и ремдесивира рекомендована для лечения больных COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке.

В феврале 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внесла тоцилизумаб в список прошедших преqualфикацию лекарственных пре-

паратов, предназначенных для лечения COVID-19. Организация рекомендует это моноклональное антитело только для пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции. Тоцилизумаб вводится внутривенно в условиях стационара. Во время испытаний препарат продемонстрировал снижение смертности у некоторых пациентов с тяжелым COVID-19, чье состояние быстро ухудшалось на фоне растущей потребности в кислороде и воспалительной реакции. Кроме того, использование тоцилизумаба сокращало время госпитализации, отметили в ВОЗ.

Т.Ю. Демидова и соавт. (2021) изучали клиническую характеристику пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия СД 2-го типа. Авторы отметили, что наличие СД 2-го типа было ассоциировано с более высоким риском летальности: летальность пациентов без СД 2-го типа на фоне терапии по поводу COVID-19 составляла 4,7%; летальность пациентов с СД 2-го типа, получающих лечение по поводу COVID-19, достигала 12,3%. На фоне терапии тоцилизумабом и *per os* антикоагулянтами отмечалось некоторое снижение летальности (в 1,3 и в 2 раза соответственно) в группе пациентов с СД 2-го типа по сравнению с пациентами без СД 2-го типа, однако значимость не была подтверждена ввиду недостаточной выборки пациентов. Авторы указывают, что в настоящее время, согласно отечественным рекомендациям, лечение тоцилизумабом/сарилумабом оправдано только при наличии среднетяжелой/тяжелой степени COVID-19 по данным КТ.

С.С. Бобкова и соавт. (2021) указывают, что первым препаратом таргетной биологической терапии стал тоцилизумаб, который вошел в национальные рекомендации по лечению COVID-19 в России, Китае, Италии, Испании, Греции, Швейцарии, Ирландии, Польше, Турции, Израиле, Японии, Египте, Иране и еще ряде стран. Данные о положительном эффекте применения получены преимущественно на основании наблюдательных исследований и описания серии наблюдений, тогда как результаты опубликованных рандомизированных контролируемых исследований менее впечатляющие. Авторы заключили, что на настоящий момент на основании имеющихся данных можно сделать несколько выводов: 1) применение тоцилизумаба в виде монотерапии не оказывает достоверного положительного эффекта у пациентов с COVID-19; 2) тоцилизумаб в сочетании с системными кортикостероидами может оказывать

положительный эффект у пациентов с тяжелым течением COVID-19; 3) терапия тоцилизумабом не приводит к значительному увеличению инфекционных осложнений.

В.Д. Федотов и соавт. (2021) представили собственный положительный опыт применения ГИПБ в первую волну НКИ в Нижегородской области: ГИПБ для купирования «цитокинового шторма» (тоцилизумаб, барицитиниб) применялись в нижегородских стационарах, что способствовало снижению летальности у самых тяжелых пациентов (4,08% случаев умерших и 13,9% выздоровевших).

Н.С. Матюшков и соавт. (2021), основываясь на опыте инфекционного госпиталя в Коммунарке, указали, что терапия тоцилизумабом проводилась пациентам с COVID-19, находящимся в ОРИТ инфекционного госпиталя в Коммунарке, при условии соответствия критериям «цитокиновой бури», а также в случае отсутствия противопоказаний к терапии в соответствии с текущими актуальными методическими рекомендациями Минздрава России. Пациенты, получавшие терапию тоцилизумабом, были статистически значимо моложе и имели меньшие оценки по шкалам SOFA и APACHE II; доля пациентов, получавших тоцилизумаб в группе неинвазивной ИВЛ, также была статистически значимо выше. В отсутствие статистически значимых различий между группами во времени, прошедшем от госпитализации до введения тоцилизумаба, меньшая частота введения блокатора рецепторов к ИЛ-6 может быть объяснена большей исходной тяжестью пациентов в группе ИВЛ, не связанной с проявлениями «цитокиновой бури», в том числе с развитием сепсиса.

Ю.С. Полушин и соавт. (2021) изучали роль ферритина в оценке тяжести течения НКИ и пришли к выводам: 1. Быстрое повышение уровня ферритина в крови до 1 000 мкг/л и выше – плохой прогностический признак, свидетельствующий о высоком риске летального исхода. 2. В генезе гиперферритинемии при COVID-19 ключевое значение следует отводить «цитокиновому шторму», а не нарушениям обмена железа и не гемотоксическому действию вируса. 3. Стойкое повышение уровня ферритина в крови в течение 4–6 сут пребывания в ОРИТ следует рассматривать как повод для усиления антицитокиновой терапии.

О.Ю. Зольникова и соавт. (2021) отнесли к основным терапевтическим стратегиям SARS-CoV-2-инфекции патогенетическую терапию пациентов с признаками «цитокинового шторма кортикостеро-

идами», а также ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, левилимаб), ИЛ-1 β (канакинумаб) и JAK (тофацитиниб, барицитиниб).

Е.В. Жарикова и соавт. (2021) установили, что противовоспалительная терапия, а не «цитокиновый шторм» является причиной брадикардии при COVID-19. Авторами проведен ретроспективный анализ 120 историй медицинских карт стационарных больных, которым в качестве упреждающей таргетной терапии в соответствии с временными методическими рекомендациями применяли блокаторы ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб) и блокатор JAK (барицитиниб). Чаще всего эпизоды брадикардии развивались после введения тоцилизумаба и олокизумаба. Не отмечалось развития брадикардии на изолированное введение сарилумаба (однако и пациентов, получивших изолированно сарилумаб, было всего трое), а также на изолированный прием барицитиниба. Брадикардия отмечалась у 33% пациентов при введении тоцилизумаба, у 20% – при введении тоцилизумаба в сочетании с барицитинибом при неэффективности последнего и у 26% пациентов при введении олокизумаба. В целом истинная брадикардия после введения блокаторов ИЛ-6 развивалась у 30% пациентов. У 1/3 больных брадикардия развивалась в 1-е сутки после введения блокаторов ИЛ-6. На 2, 3, 4 и 5-е сутки развитие брадикардии происходило следующим образом: 23, 23, 150 и 8% соответственно. После 5 суток от начала использования упреждающей противовоспалительной терапии развитие брадикардии не было выявлено. Не отмечено зависимости частоты развития брадикардии от дозы блокаторов ИЛ-6. Авторы особо отметили, что до назначения таргетной противовоспалительной терапии в условиях стационара брадикардия у этих пациентов не была выявлена. Таким образом, авторами установлено развитие стойкой синусовой брадикардии у 1/3 пациентов с НКИ после использования блокаторов рецепторов ИЛ-6. СД в 3 раза увеличивал риск развития брадикардии при введении блокаторов ИЛ-6, что должно учитываться при назначении упреждающей противовоспалительной терапии больным с данной патологией с исходной абсолютной или относительной брадикардией.

С.А. Мишинова и соавт. (2021) представили данные о частых (>1% и <10%) и очень частых нежелательных лекарственных реакциях (>10%) лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с НКИ: 1. Барицитиниб:

повышение липопротеидов низкой плотности, АЛТ; тошнота; инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий лишай, простой герпес, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей; тромбоцитоз. 2. Канакинумаб: инфекции верхних и нижних дыхательных путей и уха, целлюлит, гастроэнтерит, вульвовагинальный кандидоз; головокружение; боль в верхней части живота; реакция в месте введения; артралгия, скелетно-мышечная боль, боль в спине; общая слабость, повышенная утомляемость; снижение почечного клиренса креатинина, протеинурия, лейкопения; нейтропения. 3. Олокизумаб: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, гиперхолестеринемия, повышение креатинфосфокиназы, ферментов печени, гаммаглутамилтрансферазы; бронхит; зуд, сыпь; позитивный тест на микобактерию туберкулеза. 4. Сарилумаб: нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, эритема и зуд в месте введения; инфекции верхних отделов дыхательных путей и мочевыводящих путей, герпес ротовой полости. 5. Тофацитиниб: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и диарея, *Herpes zoster* и пневмония; повышение активности креатинфосфокиназы, ферментов печени, гаммаглутамилтрансферазы, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; головная боль; повышение артериального давления; боль в животе, рвота, гастрит, тошнота, диспепсия, бессонница, боль в мышцах и костях, артралгии; лейкопения, анемия, кашель; сыпь, кожный зуд; повышение массы тела; лихорадка, утомляемость, периферические отеки. 6. Тоцилизумаб: инфекции верхних дыхательных путей; флегмона, пневмония, *Herpes simplex I* и *Herpes zoster*, дивертикулит, конъюнктивит; боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит; сыпь, зуд, крапивница; головная боль, головокружение, повышение активности ферментов печени; увеличение массы тела, повышение общего билирубина; повышение артериального давления; лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия; периферические отеки, реакции гиперчувствительности, реакции в месте введения, эритема, боль; кашель, одышка.

Е.М. Зелтынь-Абрамов и соавт. (2021) изучали факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек. В исследование авторы включили 53 пациентов, средний возраст 68 лет, мужчины – 49%. Летальность в когорте наблюдения –

45%. Летальность в подгруппе получавших лечение в ОРИТ – 81%, летальность среди находившихся на ИВЛ – 95%. Выявлена высокая сердечно-сосудистая и общая коморбидность. Причины летального исхода (по данным аутопсий): кардиоваскулярное событие (КВС) – в 37,5% (из них развившийся в ходе госпитализации острый инфаркт миокарда – в 25%), тяжелая дыхательная недостаточность – в 62,5% случаев. Независимыми предикторами летального исхода стали: нахождение пациента на ИВЛ, 3–4-я степень поражения легких по данным КТ области грудной клетки, КВС в рамках госпитализации, индекс коморбидности CCI ≥ 10 баллов, уровень гликемии при поступлении натощак 10 ммоль/л и выше. Авторы методом корреляционного анализа в подгруппе пациентов, получавших тоцилизумаб, определили лабораторные маркеры летального исхода: повышение уровня СРБ за 24–48 ч до летального исхода, снижение уровня лимфоцитов после введения тоцилизумаба, повышение уровня лейкоцитов и снижение лимфоцитов за 24–48 ч до летального исхода. Авторы подчеркнули, что НКИ у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, протекает с большим количеством жизнеопасных осложнений (ОРДС, ПОН, коагулопатия) и сопровождается высокими показателями госпитальной летальности в диапазоне 21–52%. Летальность в общей когорте наблюдения ($n=53$) составила 45%. 26 (49%) пациентов за период госпитализации получали лечение в ОРИТ, летальность среди них составила 81%. 20 (38%) пациентов за период госпитализации находились на ИВЛ, летальность среди них составила 95%. С целью определения причин летальных исходов авторами был проведен анализ клинко-патологоанатомических эпикризов: КВС стало непосредственной причиной летального исхода в 37,5% (острый инфаркт миокарда – в 25% случаев); тяжелая дыхательная недостаточность – в 62,5% случаев, причем у половины этих пациентов наблюдалось присоединение вторичных инфекционных осложнений в виде бактериальных пневмоний, во многом определяющих танатогенез. В представленном исследовании показания к назначению тоцилизумаба определялись совокупной тяжестью клинической симптоматики (наличие ОРДС и/или ПОН), степенью поражения легких и лабораторными признаками напряженности системного воспалительного ответа. В подгруппе, получавшей лечение тоцилизумабом, доля летальных исходов составила 51,5%. Авторы заключили, что в отсутствие этиотропного лече-

ния для пациентов с СД на гемодиализе тоцилизумаб может оказаться единственным шансом остановить или замедлить развитие ОРДС и ПОН, предотвращая тем самым и актуализацию рисков фатальных осложнений. По этой логике, авторам перспективной моделью представляется изменение самой стратегии применения тоцилизумаба: вместо «спасительной» терапии – «опережающее» введение, ориентированное на клинические проявления и лабораторные маркеры «цитокинового шторма» до развития массивного поражения легких и связанных с ним последствий. Такой подход может позволить перевести самые мощные COVID-ассоциированные факторы риска смерти в разряд потенциально модифицируемых.

Таким образом, своевременное включение Минздравом России в клинические рекомендации требований по применению моноклональных антител против провоспалительных цитокинов и ГИБП создало условия для снижения летальности в случаях тяжелого течения НКИ. С накоплением опыта ведения пациентов с НКИ рекомендации совершенствовались, включались новые препараты, уточнялись показания и условия их применения, а также последовательность их применения в случаях необходимой замены ввиду отсутствия выраженного эффекта.

Версией 10 Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 08.02.2021 в разделе «5.2. Патогенетическое лечение» предусмотрено назначение «ингибиторов рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба (сарилумаба) или ингибитора ИЛ-1 β (канакинумаба). При невозможности применения тоцилизумаба (сарилумаба или канакинумаба) рассматривается применение альтернативной схемы, включающей ингибитор рецептора ИЛ-6 левилимаба внутривенно в эскалационной дозе 162 мг \times 4 однократно. Пожилой и старческий возраст, а также получение иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов не являются противопоказаниями для терапии моноклональными антителами».

Версией 11 Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 07.05.2021 предусмотрено: «При наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1–4, или пневмонии среднетяжелой/тяжелой степени по данным рентгенологического обследования (сливные затемнения по типу инфильтрации (симптом «белых легких») вовлечение паренхимы легкого 50%)» в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками рекомендуется

назначение ингибиторов рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба (сарилумаба) или ингибитора ИЛ-1 (канакинумаба): ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб) и ИЛ-1 (канакинумаб) назначаются в сочетании с ГКС. При невозможности применения тоцилизумаба (сарилумаба или канакинумаба) рассматривается применение альтернативной схемы, включающей ингибитор рецептора ИЛ-6 левилимаба внутривенно в эскалационной дозе 162 мг \times 4 однократно. Пожилой и старческий возраст, а также получение иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов не являются противопоказаниями для терапии моноклональными антителами».

РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА (Приложение 8-2):

«Среднетяжелое течение: Барицитиниб, Тофацитиниб, Нетакимаб; Олокизумаб, Левилимаб;

Тяжелое течение: Тоцилизумаб, Сарилумаб, Канакинумаб, Олокизумаб, Левилимаб».

Версией 12 Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 21.09.2021 предусмотрено: «...рекомендуется назначение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, левилимаба), блокаторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) или блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) внутривенно (Приложение 8-2).

При неэффективности монотерапии антагонистами рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом, сарилумабом, левилимабом) или блокатором ИЛ-6 (олокизумабом) возможно применение комбинированной терапии, путем назначения антагониста рецептора ИЛ-6 и при неэффективности терапии через 12–24 ч, дополнительное применение блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) в рекомендуемых дозах (см. Приложение 6).

Антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) назначаются в сочетании с ГКС (см. выше).

Тоцилизумаб назначается в дозе 4–8 мг/кг внутривенно (доза препарата рассчитывается на массу тела) в сочетании с ГКС.

Повторное введение тоцилизумаба возможно при сохранении фебрильной лихорадки более 12 ч после первой инфузии

Сарилумаб назначается в дозе 200 мг или 400 мг подкожно или внутривенно.

Канакинумаб назначается в дозе 4 мг/кг (не больше 300 мг) внутривенно при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба.

Анакинра назначается в дозе 200–400 мг/сут, в течение 10 дней внутривенно капельно.

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара:

Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности): Барицитиниб, Тофацитиниб, Нетакимаб, Олокизумаб;

Среднетяжелое течение: Олокизумаб, Левилимаб, Тоцилизумаб, Сарилумаб;

Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС): Тоцилизумаб, Сарилумаб, Канакинумаб, Олокизумаб, Левилимаб».

Версия 14 Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 27.12.2021 содержит требования: «Рекомендуется назначение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, левилимаба), блокаторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) или блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) внутривенно (Приложение 8-2). При неэффективности монотерапии антагонистами рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом, сарилумабом, левилимабом) или блокатором ИЛ-6 (олокизумабом) через 24–48 ч возможно переключение на ингибитор ИЛ-1 анакинру или канакинумаб в рекомендуемых дозах (см. Приложение 6). Тоцилизумаб назначается в дозе 4–8 мг/кг внутривенно однократно (доза препарата рассчитывается на массу тела). Повторное введение тоцилизумаба возможно при сохранении фебрильной лихорадки более 12 ч после первой инфузии. Сарилумаб назначается в дозе 200 мг или 400 мг подкожно или внутривенно. Канакинумаб назначается в дозе 4 мг/кг (не больше 300 мг) внутривенно при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба. Анакинра. При среднетяжелой форме COVID-19 анакинра назначается в дозе 100 мг/сут подкожно в течение 7–10 дней. При тяжелой, критической форме COVID-19 анакинра назначается в дозе 200 мг каждые 12 ч (суммарная доза 400 мг/сут) – внутривенно в 1–3 дня, далее 100 мг каждые 12 часов на 4-й день (суммарная доза 200 мг/сут), 100 мг однократно на 5-й день. Пожилой и старческий возраст не является противопоказанием для применения ГИБП.

Приложение 8.2. Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара:

Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности): Барицитиниб, Тофацитиниб, Нетакимаб, Олокизумаб;

Среднетяжелое течение: Олокизумаб, Левилимаб,

Тоцилизумаб, Сарилумаб, Анакинра;

Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС): Тоцилизумаб, Сарилумаб, Канакинумаб, Анакинра, Олокизумаб, Левилимаб».

Данные версий 10–14 представлены для выполнения тематической ЭКМП, оказанной в течение предыдущего календарного года.

В настоящее время Минздравом России утверждена **15 Версия** Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 22.02.2022, которая содержит требования по осуществлению патогенетической терапии, упреждающей противовоспалительной терапии при НКИ: «5.2. Патогенетическое лечение. В случае госпитализации в стационар пациента с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и факторами риска тяжелого течения при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1–2, или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого менее 50%) в сочетании с двумя и более признаками: SpO_2 – 97% и выше, без признаков одышки; $3N <$ уровень СРБ $<$ 6N; температура тела 37,5–37,9 °С в течение 3–5 дней; число лейкоцитов – 3,5–4,0×10⁹/л; абсолютное число лимфоцитов – 1,5–2,0×10⁹/л – рекомендуется назначение ингибиторов JAK1/2 (барицитиниба или тофацитиниба) или ГИБП: или антагониста рецептора ИЛ-6 левилимаба (подкожно/внутривенно), или блокатора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно/внутривенно), или антагониста рецептора ИЛ-1α/ИЛ-1β – анакинры (см. Приложение 8-2).

При наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1–2, или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого менее 50%) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками: SpO_2 – 94–97%, одышка при физической нагрузке; $6N <$ уровень СРБ $<$ 9N; температура тела $>$ 38 °С в течение 3–5 дней; число лейкоцитов – 3,0–3,5×10⁹/л; абсолютное число лимфоцитов – 1,0–1,5×10⁹/л рекомендуется назначение ингибиторов JAK1/2 (барицитиниба или тофацитиниба) или внутривенное назначение антагонистов рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаба или сарилумаба, или левилимаба, или блокатора ИЛ-6 олокизумаба, или антагониста рецептора ИЛ-1α/ИЛ-1β – анакинры

(Приложение 8-2).

При наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1–4, или пневмонии по данным рентгенологического обследования среднетяжелой степени (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности; вовлечение паренхимы легкого менее 50%) или тяжелой степени (сливные затемнения по типу инфильтрации (симптом «белых легких»), вовлечение паренхимы легкого более 50%) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками: $SpO_2 < 93\%$, одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2–3 дней; температура тела $> 38^\circ C$ в течение 2–3 дней; уровень СРБ $> 9N$ или рост уровня СРБ в 3 раза на 3–5-й дни заболевания; число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/л$; абсолютное число лимфоцитов крови $< 1,0 \times 10^9/л$; уровень ферритина сыворотки крови менее 2 норм на 3–5-й дни заболевания; уровень ЛДГ сыворотки крови более 1,5 нормы на 3–5-й дни заболевания; уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл рекомендуется назначение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, левилимаба), блокаторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) или блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) внутривенно или ингибиторов JAK1/2 (барицитиниба или тофацитиниба) (Приложение 8-2) (Уровень ферритина и ИЛ-6 сыворотки крови определяется при доступности исследований).

Тоцилизумаб назначается в дозе 4–8 мг/кг внутривенно однократно (доза препарата рассчитывается на массу тела). Повторное введение тоцилизумаба возможно при сохранении фебрильной лихорадки более 12 ч после первой инфузии.

Сарилумаб назначается в дозе 200 мг или 400 мг подкожно или внутривенно.

Канакинумаб назначается в дозе 4 мг/кг (не больше 300 мг) внутривенно при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба.

Анакинра. При среднетяжелой форме COVID-19 анакинра назначается в дозе 100 мг/сут (один предзаполненный шприц) подкожно в течение 7–10 дней. При тяжелой форме COVID-19 анакинра назначается по следующей схеме: 1–3 день – 200 мг в 200 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно каждые 12 ч (суммарная доза 400 мг/сут); 4-й день – 100 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно каждые 12 ч (суммарная доза 200 мг/сут); 5-й день – 100 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно однократно. При сохраняющейся фебрильной лихорадке, отсутствии положительной динамики/нарастании лабораторных маркеров воспаления (СРБ,

ферритин, ЛДГ, АЛТ, АСТ)/развитии гемофагоцитарного синдрома (некупирующаяся лихорадка, уровень ферритина более 700 нг/мл и одно-трехкратная цитопения, и/или гипофебриногенемия менее 2,5 г/л, и/или гипертриглицеридемия более 1,5 ммоль/л, АСТ > 50 Ед/л) переключение на ингибитор рецептора ИЛ-6. Необходимо помнить, что на фоне повторного введения всех ГИПБ, а также первого введения тоцилизумаба возможно развитие аллергической реакции. На фоне применения блокаторов ИЛ-6 – повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП).

Противопоказания для назначения ГИПБ (блокаторов JAK, рецептора ИЛ-6, ИЛ-6, ИЛ-1): сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; гиперчувствительность к любому компоненту препарата; вирусный гепатит В; сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; нейтропения менее $0,5 \times 10^9/л$; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм; тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/л$. Пожилой и старческий возраст не является противопоказанием для применения ГИПБ. Антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) у пациентов со среднетяжелым, тяжелым и критическим течением COVID-19 назначаются в сочетании с ГКС (Приложение 8-2). Ингибиторы JAK могут использоваться в терапии НКИ при легком течении при наличии факторов риска, среднетяжелом течении, а также доказана эффективность использования препаратов при тяжелом течении COVID-19, в том числе у пациентов, требующих проведения ИВЛ и ЭКМО. Сроки использования 10–14 дней.

Приложение 8.2 содержит рекомендованные схемы лечения в условиях стационара:

Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности) – всего одна схема лечения с обязательным включением ГИПБ при отсутствии противопоказаний: «Барицитиниб, Тофацитиниб, Левилимаб, Олокизумаб».

Среднетяжелое течение схема применения ГИПБ при отсутствии противопоказаний: «Барицитиниб, Тофацитиниб, Олокизумаб, Левилимаб, Тоцилизумаб, Сарилумаб, Анакинра». При наличии противопоказаний к ГИПБ используется схема с применением глюкокортикоидов.

Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС) предпола-

гает три схемы: первая – «Тоцилизумаб, Сарилумаб»; вторая – «Канакинумаб, Анакинра»; третья схема при наличии противопоказаний к ГИПБ с применением глюкокортикоидов; четвертая схема – «Олокизумаб, Левилимаб».

Аналогичные требования Минздрава России по противовоспалительной терапии изложены в **Методических рекомендациях «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» Версия 5 от 28.12.2021.**

В версии 16 Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». (утв. Министерством здравоохранения РФ 18 августа 2022 г.) унифицировано применение биопрепаратов. Приложение 8.2 содержит рекомендованные схемы лечения в условиях стационара:

Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности) – всего одна схема лечения с обязательным включением ГИПБ при отсутствии противопоказаний:

«Барицитиниб: 4 мг 1 р/сут в течение 7–14 дней;

Тофацитиниб: 10 мг 2 р/сут в течение 7–14 дней;

Левелимаб: 324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно однократно; при недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24 ч;

Олокизумаб: 64 мг (1 флакон 160 мг/мл, 0,4 мл) подкожно;

Упадацитиниб: 15 мг 1 р/сут в течение 7–14 дней.

Анакинра: 200 мг подкожно – однократное введение; или 200 мг каждые 12 ч внутривенно или подкожно (суммарная доза 400 мг/сут) в течение одного дня. Для внутривенного введения 100 мг/0,67 мл анакинры разводятся в 100 мл 0,9% раствора NaCl.

Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двухпочечная]: Два приема с перерывом 7–8 ч. Разовая доза составляет 1,85 мг, суточная – 3,7 мг. Курс лечения – 14 дней (28 ингаляций)».

Среднетяжелое течение схема применения ГИПБ при отсутствии противопоказаний:

«Барицитиниб: 4 мг 1 р/сут в течение 7–14 дней;

Тофацитиниб: 10 мг 2 р/сут в течение 7–14 дней;

Левелимаб: 324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) внутривенно однократно, разводя в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 мин); при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч;

Тоцилизумаб: 4 мг на кг массы тела внутривенно;
Олокизумаб: 64–128 мг (1 или 2 флакона

по 160 мг/мл, 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 мин); при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч; суммарно вводить не более 256 мг;

Упадацитиниб: 15 мг 1 р/сут в течение 7–14 дней;

Сарилумаб: 200 мг развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить внутривенно, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч;

Анакинра: может назначаться в схемах гибкого дозирования (внутривенное введение). Для внутривенного введения 100 мг/0,67 мл анакинры разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl; курс 5 дней (внутривенное введение): – 200 мг каждые 12 ч (суммарная доза 400 мг/сут) – в 1–3-й дни; – 100 мг каждые 12 ч (суммарная доза 200 мг/сут) – 4-й день; – 100 мг однократно на 5-й день. При неэффективности терапии в течение первых 3 дней, допустимо переключение на ингибитор ИЛ-6 (внутривенное введение) или продолжить терапию до 5 дней. При достижении досрочного положительного эффекта возможно сокращение длительности курса терапии или редуцирование дозы; курс 3 дня (внутривенное введение): – 200 мг каждые 12 ч (суммарная доза 400 мг/сут) – 1-й день; – 100 мг каждые 12 ч (суммарная доза 200 мг/сут) – 2-й день; – 100 мг однократно на 3-й день; при достижении досрочного положительного эффекта возможно сокращение длительности курса терапии или редуцирование дозы)».

При наличии противопоказаний к ГИПБ используется схема с применением глюкокортикоидов.

Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС) предполагает применение:

«Тоцилизумаб: 4–8 мг на 1 кг массы тела внутривенно; 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно; вводить не более 800 мг; при недостаточном эффекте (не купировалась фебрильная лихорадка) повторить введение через 12 ч;

Олокизумаб: 128 мг (2 флакона по 160 мг/мл, 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 мин. При недостаточном эффекте повторить введение через 24 ч. Суммарно вводить не более 256 мг;

Упадацитиниб: 15 мг 1 р/сут в течение 7–14 дней;

Сарилумаб: 400 мг (предварительно заполненную шприц-ручку 200 мг) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить внутривенно, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч;

Анакинра: препаратами первой линии терапии являются ингибитор ИЛ-6 или его рецептор (внутривенное введение), Анакинру следует рассматривать как препарат замены при отсутствии препаратов первой линии терапии, согласно следующей схеме (внутривенное введение): – 200 мг каждые 12 ч (суммарная доза 400 мг/сут) – в 1–3-й дни; – 100 мг каждые 12 ч (суммарная доза 200 мг/сут) – 4-й день; – 100 мг однократно на 5-й день; для внутривенного введения 100 мг/0,67 мл Анакинры разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl;

Левелимаб: 162 × 4 однократно внутривенно капельно в течение 60 мин, разводя в 100 мл 0,9% раствора NaCl. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч;

Канакинумаб: 4–8 мг на 1 кг массы тела. 150 мг в 1 мл воды для инъекций, далее вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы».

В приложении 8-2.1 вводится новая возможность применения препаратов вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2:

1) при всех вариантах течения COVID-19 (см. приложение 8.2.) в сочетании или без сочетания с противовирусными препаратами пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания (дети старше 12 лет или с массой тела более 40 кг, взрослые – возраст старше 65 лет, при наличии сопутствующих заболеваний (первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, развившийся на фоне применения иммунодепрессантов и/или ГИПБ, трансплантированные органы, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы) в течение первых 7 дней болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 и/или положительном тесте на антиген SARS-CoV-2):

– **Бамланивимаб + Этесевимаб:** 700 мг/20 мл – внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе; дети: от 0 до 12 кг включительно – бамланивимаб 12 мг/кг + этесевимаб 24 мг/кг; более 12 кг до 20 кг включительно – бамланивимаб 175 мг + этесевимаб 350 мг; более 20 кг до 40 кг включительно бамланивимаб 350 мг + этесевимаб 700 мг; более 40 кг – бамланивимаб 700 мг/20 мл + этесевимаб 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона);

Сотровимаб: 500 мг внутривенно однократно;

Касиривимаб + Имдевимаб: 600 мг касиривимаб и 600 мг имдевимаба одновременно внутривенно

но однократно в одном растворе. Для пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке, – 1 200 мг касиривимаб и 1 200 мг имдевимаба одновременно внутривенно однократно в одном растворе;

Тиксагевимаб + Цилгавимаб: доза препарата для взрослых и детей (в возрасте от 12 лет и старше и массой тела не менее 40 кг) составляет 300 мг для тиксагевимаба и 300 мг для цилгавимаба, которые необходимо вводить в виде двух отдельных последовательных внутримышечных инъекций;

2) пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания: возраст старше 65 лет, при наличии сопутствующих заболеваний (первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, развившийся на фоне применения иммунодепрессантов и/или ГИПБ, трансплантированные органы, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы) в течение первых 7 дней болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 и/или положительный тест на антиген SARS-CoV-2):

– **Регданвимаб:** 40 г на кг массы тела однократно внутривенно капельно в течение 60 минут».

В результате анализа результатов ЭКМП между внештатными экспертами сформулирован консенсус: с вступлением в юридическую силу версии 16 Временных рекомендаций МЗ РФ при наличии выявленных нарушений в назначении ГИПБ необходимо включать в экспертные заключения следующие формулировки:

1) *«Невыполнение требований п. «5.2. Патогенетическое лечение» версии 16 Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» по анализу показаний и противопоказаний к назначению группы ГИПБ и моноклональных антител» с кодом дефекта 3.11;*

2) *«Невыполнение требования п. 21 ст. 2 Закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» о планировании результата лечения с учетом рекомендаций п. «5.2. Патогенетическое лечение» версии 16 Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» о назначении ГИПБ ингибиторов и моноклональных антител» с кодом дефекта 3.11;*

3) *«Невыполнение требований п. «5.2. Патогенетическое лечение» версии 16 Временных рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение*

новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» – не обоснованный отказ в назначении ГИПБ ингибиторов и моноклональных антител при наличии показаний и отсутствии противопоказаний» с применением кода дефекта 3.2.2.–3.2.4 Приложения к Порядку организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по ОМС застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения, утвержденных Приказом МЗ РФ от 19.03.2021 № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения» и Приложения № 5 к Правилам ОМС, утвержденных Приказом МЗ РФ от 28.02.2019 № 108н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования»:

«3.2.2 – невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств на основе клинических рекомендаций, приведшее к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск прогрессирования имеющегося заболевания, либо создавшее риск возникновения нового заболевания;

3.2.4 – невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств на основе клинических рекомендаций, приведшее к летальному исходу».

Заключение эксперта КМП должно предусматривать требования части 6 ст. 40 Закона РФ № 326-ФЗ о констатации ненадлежащего качества медпомощи по критериям п. 21 ст. 2 Закона РФ № 323-ФЗ:

- своевременность – несвоевременное начало упреждающей противовоспалительной терапии при наличии показаний и отсутствии противопоказаний;
- правильный выбор методов диагностики и лечения – неправильный выбор методов диагностики (отсутствие мониторинга показателей, являющихся показанием/противопоказанием для назначения ГИПБ) и лечения (отказ в назначении ГИПБ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний);
- степень достижения запланированного результата – отсутствие планирования результата лечения с учетом рекомендаций о назначении ГИПБ ингибиторов и моноклональных антител».

Своевременная, объективная и научно обоснованная обратная связь от экспертов СМО в органы исполнительной власти субъектов РФ, территориальные фонды ОМС, Федеральный фонд ОМС и Минздрав России о выявленных дефектах оказания медицинской помощи при НКИ позволит быстро и эффективно принимать профилактические управленческие решения по снижению летальности и тяжести течения НКИ.

Список литературы

1. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Тяжелые респираторно-вирусные инфекции: эпигенетические механизмы предрасположенности и возможности эпигенетически-направленной терапии // Бюллетень науки и практики. 2021. – Т. 7, № 3. – С. 136–160.
2. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 148–154.
3. Аронова Е.С., Белов Б.С. Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды // Медицинский совет. – 2021. – № 10. – С. 134–139.
4. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 135–143.
5. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021 – № 1. – С. 57–68.
6. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д. и др. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1 // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 118–128.
7. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В. и др. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 2. // Вестник РАМН. 2020. – Т. 75, № 3. – С. 214–225.
8. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. – № 1. – С. 69–76.
9. Васильченко М.К., Иванников А.А., Эсауленко А.Н. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть III. Подходы к лечению COVID-19: обзор современной доказательной базы // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 438–451.
10. Веселова Е.И., Каминский Г.Д., Ловачева О.В. и др. Применение разных форм тоцилизумаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 7–12.

11. Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В. и др. Эффективность таргетной терапии ингибитором ИЛ-6 (ололизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2 // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 8–13.
12. Гришина Н.И., Старченко А.А. Методология и первые результаты экспертизы качества медицинской помощи по поводу коронавирусной инфекции с летальным исходом // *Обязательное медицинское страхование в РФ*. – 2020. – № 2. – С. 46–57.
13. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 231–242.
14. Ермохина Л.В., Митяшов А.С., Переходов С.Н. и др. Эффективность некоторых методов лечения COVID-19 в ОПИТ: одноцентровое ретроспективное когортное исследование // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2021. – № 3. – С. 69–79.
15. Жарикова Е.В., Куклина Э.А., Загреков В.И. и др. Причины брадикардии при COVID-19: цитокиновый шторм или противовоспалительная терапия? // *Трудный пациент*. – 2021. – Т. 19, № 7. – С. 35–39.
16. Жидкова Е.А., Шабуров Р.И., Черемушкин С.В. и др. Экономические аспекты лечения COVID-19 в условиях стационара // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 41–48.
17. Жукова О.В., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании методов атрибутивной статистики и анализа межлекарственных взаимодействий // *Фармация и фармакология*. – 2020. – Т. 8, № 5. – С. 316–324.
18. Жукова О.В., Хохлов А.Л. Клиническая и экономическая составляющие использования дексаметазона и тоцилизумаба при лечении тяжелых состояний COVID-19 // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 16–27.
19. Зельтмань-Абрамов Е.М., Лысенко М.А., Фролова Н.Ф. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек // *Сахарный диабет*. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 17–31.
20. Земко В.Ю., Никитина Е.В., Дзядзько А.М. Особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19 // *Вестник Витебского государственного университета*. – 2020, – Т. 19, № 6. – С. 62–69.
21. Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Ивашкин В.Т. SARS-CoV-2: иммунный ответ, структурные изменения, основные терапевтические стратегии // *Экология человека*. – 2021. – № 1. – С. 4–10.
22. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 13–25.
23. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) // *Альманах клинической медицины*. – 2020. – Т. 48, № S1. – С. 51–67.
24. Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 277–286.
25. Матюшков Н.С., Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н. и др. Респираторная поддержка у пациентов с COVID-19. Опыт инфекционного госпиталя в Коммунарке: одноцентровое ретроспективное исследование // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2021. – № 3. – С. 47–60.
26. Мирзаев К.Б., Киселев Ю.Ю., Сычев Д.А. Место метилпреднизолона в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19: целесообразность применения, оптимальные схемы дозирования, сочетание с введением тоцилизумаба // *Качественная клиническая практика*. – 2020. – № S4. – С. 23–27.
27. Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешенных к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. – 2020. – № S4. – С. 120–129.
28. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Биологическая терапия в эру COVID-19 // *Вопросы современной педиатрии*. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 116–122.
29. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // *Научно-практическая ревматология*. – 2020. – Т. 58, № 3. – С. 245–261.
30. Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Толоян Г.Г. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения // *Альманах клинической медицины*. – 2020. – Т. 48, № 6. – С. 412–421.
31. Отделенов В.А., Цветов В.М., Сычев Д.А. Возможность применения препарата барицитиниб у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма» // *Качественная клиническая практика*. – 2020. – № S4. – С. 11–14.
32. Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможно ли применение канакинумаба при терапии COVID-19? // *Качественная клиническая практика*. – 2020. – № S4. – С. 50–52.
33. Отделенов В.А., Матвеев А.В., Сычев Д.А. Возможность применения анакинры при COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. – 2020. – № S4. – С. 60–63.
34. Петров В.И., Рязанова А.Ю. Клинико-экономический анализ потребления лекарственных препаратов пациентами инфекционного стационара Волгоградской области в 2020 году // *Лекарственный вестник*. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 38–46.
35. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г. и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20–28.

36. Полушин Ю.С., Акмалова Р.В., Соколов Д.В. и др. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 31–39.
37. Рыбалко А.С., Воронин А.В., Вагулин А.О. и др. Опыт раннего применения селективной сорбции цитокинов при COVID-19-ассоциированном респираторном дистресс-синдроме // *Медицинский алфавит*. – 2021. – № 17. – С. 71–75.
38. Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Кругляков Н.М. и др. Опыт успешного применения новой методики лечения тяжелой формы COVID-19 // *Клиническая практика*. – 2020. – № 2. – С. 93–100.
39. Смирнов В.С., Толоян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 446–458.
40. Старченко А.А. COVID 19 с летальным исходом: методология, формулировки и обоснования дефектов качества // *Менеджер здравоохранения*. – 2020. – № 9. – С. 81–91.
41. Старченко А.А., Тарасова О.В., Салдуева О.В., Перегудин С.А., Гуженко М.Д. Карта дефектов медицинской помощи: риск-ориентированная модель защиты прав застрахованных лиц и экспертизы в онкохимиотерапии, кардиологии, неврологии, COVID-19. – М., 2021. – 328 с.
42. Таубе А.А. Безопасность применения ремдесвира и тоцилизумаба при лечении COVID-19 // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 160–162.
43. Терехова В.Ю. Применение тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 // *Журнал «Трибуна ученого»*. – 2021. – № 4. – С. 408–411.
44. Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А. и др. Клинико-лабораторные и лучевые параметры, ассоциируемые с различными исходами новой коронавирусной инфекции (COVID-19) тяжелого течения с пневмонией у пациентов, получавших тоцилизумаб // *Медицинский альянс*. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 35–42.
45. Федотов В.Д., Туличев А.А., Федотова О.О. и др. Пандемия новой коронавирусной инфекции: опыт первой волны в Нижегородской области // *Вестник современной клинической медицины*. – 2021. – Т. 14, вып. 2. – С. 39–45.
46. Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А. Оценка экономического эффекта применения биологической терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием цитокинового шторма // *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 377–387.
47. Цветов В.М., Матвеев А.В., Сычев Д.А. Целесообразность рутинного применения препарата олокизумаб при COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. – 2020. – № S4. – С. 68–70.
48. Цыганков К.А., Грачев И.Н., Шаталов В.И. и др. Влияние неинвазивных методик респираторной поддержки на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 47–56.
49. Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Препараты, применяемые при лечении COVID-19: механизм воздействия и эффективность (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание*. – 2021. – № 1. Публикация 3–4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-4.pdf>
50. Чурадзе Б.Т., Петров Д.Ю., Смирнов А.В., Иванова Н.В., Севалкин С.А. Опыт «первой волны»: результаты лечения пациентов с COVID-19 в клинике «К+31» // *Национальное здравоохранение*. – 2020. – № 1. – С. 28–32.
51. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // *Инфекция и иммунитет*. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421–445.
52. Якубцевич, Р.Э. Блокада цитокинового шторма при тяжелом течении инфекции, вызванной SARS-CoV-2: медикаментозная супрессия или экстракорпоральная элиминация? / Р.Э. Якубцевич // *Журнал Гродненского государственного университета*. – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 505–512.
53. Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н., Протасевич П.П., Невзень И.Н. / Использование антицитокиновых свойств отечественного гемосорбента «Гемо-протеазосорб» при «цитокиновом шторме» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 // *Журнал Гродненского государственного университета*. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 159–165.
54. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results // *Le Infezioni in Medicina*. – 2020. – Vol. 28, № 2. – P. 198–211.
55. Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P, et al. Effect of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Cohort Study // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2020. – № 10. – P. 317.
56. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia. // *N Engl J Med*. – 2020. – № Dec. – P. 17.
57. Salvarani C, Dolci G, Massari M. RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern Med*. – 2020. – № Oct.
58. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Metaanalysis. – Text (visual): unmediated // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324 (13). – P. 1330–1341.
59. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial published in. – Text (visual): unmediated // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397, Iss. 10285. – P. 1637–1645.