

Опыт применения тоцилизумаба для лечения цитокинового шторма у пациента с тяжелым течением вирусной пневмонии вызванной SARS-CoV-2 (Клиническое наблюдение)

Попов Владимир Васильевич^{1,2}, Овечкин Вячеслав Сергеевич¹,
Осокин Геннадий Юрьевич¹, Аразов Рафаэль Сазатович¹,
Докшонов Герман Русланович¹, Толстых Елена Олеговна¹,
Буланова Наталия Александровна^{1,3}, Явися Андрей Михайлович¹

¹ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко» г. Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «МГУПП» Медицинский институт непрерывного образования» г. Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва, Россия

Корреспонденция, касающаяся этой статьи, должна быть адресована Попову В.В. ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" имени Н.А. Семашко», адрес: ул. Ставропольская, вл. 23, корп. 1, Москва, РФ. E-mail: clinpharmcb6@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение эффективного применения тоцилизумаба для лечения «цитокинового шторма» у пациента с тяжелым течением острого респираторного инфекционного заболевания вызванного SARS-CoV-2. Пациент К., 57-лет с быстрым прогрессированием пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 поступил в клинику ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко» 8 мая 2020 г. с жалобами на лихорадку до 38,5°C в течение 5 дней, кашель и слабость. В течение 10 суток стационарного лечения состояние пациента оставалось стабильно тяжелым, усилилась одышка (SpO₂ 90%, на фоне терапии кислородом), беспокоил сухой кашель, лихорадка до 38,5°C. В связи с нарастанием воспалительных явлений, проявившихся повышением С-реактивного белка (СРБ) > 75 мг/л, лихорадкой > 38°C, снижением SpO₂ < 90%, лейкопенией < 1,0 × 10⁹/л, повышением уровня ферритина более 1000 нг/мл в сочетании с поражением легочной ткани – распространенностью 70% (КТ3) по данным компьютерной томографии пациенту однократно внутривенно введен блокатор рецепторов интелейкина – 6 тоцилизумаб в дозе 160 мг. В последующие 48 часов температура тела пациента нормализовалась, SpO₂ повысилась до 94%, существенно улучшились значения лабораторных показателей. Эффективность тоцилизумаба может быть объяснена блокированием интерлейкин-6-ассоциированного воспалительного ответа организма и требует дальнейшего изучения в рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, тоцилизумаб, клинический случай

Введение

В декабре 2019 г. в городе Ухань, провинция Хубэй, Китайская Народная Республика, произошла вспышка острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), вызванной неизвестным коронавирусом. Возбудителю инфекции – РНК-содержащему вирусу семейства Coronaviridae, присвое-

но название SARS-CoV-2. Заболевание определено ВОЗ как инфекция, вызванная SARS-CoV-2 или инфекция COVID-19 (COVID-19). В 2020 г. SARS-CoV-2 распространился за пределы континентального Китая вызывая вспышки ОРВИ в странах Западной Европы, США, Центральной, Восточной Европы и других странах. Учитывая масштабное и стремительное распространение SARS-CoV-2

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19^{1,2}.

У человека COVID-19 протекает по разному – от носительства и легких симптомов ОРВИ до двусторонней пневмонии, тяжелой дыхательной недостаточности, развития острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности, сепсиса и шока³. В основе развития тяжелых осложнений COVID-19 лежит так называемый «цитокиновый шторм», при котором из-за дисрегуляции иммунной системы человека, вызванной вирусом SARS-CoV-2, происходит аберрантная активация Т лимфоцитов и макрофагов, иммунная система атакует собственные органы – преимущественно легкие, сердечно-сосудистую систему, почки (Coperchini et al., 2020; Ye et al. 2020; Porter et al. 2018). Развивается аутоиммунный воспалительный процесс, приводящий к полиорганной недостаточности. При неблагоприятном течении ОРВИ, вызванной SARS-CoV-2 клинические признаки «цитокинового шторма» появляются на 7–14 день болезни. К факторам риска его развития относят возраст старше 60 лет, мужской пол, избыточную массу тела, сопутствующие заболевания, в том числе артериальную гипертензию и сахарный диабет 2 типа. Отмечается негативная динамика лабораторных показателей: снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, на фоне прогрессирующего роста маркеров воспаления: С реактивного белка (СРБ), фибриногена, провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) –1 β, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухолей α (TNF –α)^{4,5}.

Учитывая патогенетические механизмы развития «цитокинового шторма», для антицитокиновой терапии этого состояния при COVID-19 были предприняты попытки применения моноклональных антител – селективных антагонистов цитокиновых рецепторов ИЛ-6. Эти препараты широко используются для лечения ряда системных заболеваний соединительной ткани, в частности ревматоидного артрита, гигантоклеточного артериита, полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, системного ювенильного идиопатического артрита. К возможным нежелательным эффектам терапии относят: развитие бактериальных инфекций, повы-

шение уровня печеночных трансаминаз, холестерина, лейкопении, нейтропении, перфорацию органов желудочно-кишечного тракта, повышение артериального давления. В РФ к клиническому применению одобрены два ингибитора рецепторов ИЛ-6: тоцилизумаб (Актепра®, Ф. Хоффманн-Ля Рош (гуманизированное моноклональное антитело) и сарилумаб (Кевзара®, SANOFI-AVENTIS GROUPE (человеческое моноклональное антитело)).

Для лечения пациентов с COVID-19 эти лекарственные средства используются вне инструкции по медицинскому применению. Как препарат упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых, тоцилизумаб был включен в 7-й обновленный план диагностики и лечения COVID-19 Китайской Народной Республики и Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 6, 2020 МЗ РФ^{6,7}. В настоящее время опубликованы противоречивые данные об эффективности тоцилизумаба для лечения пациентов при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 с ОРДС и выраженными, жизнеугрожающими проявлениями «цитокинового шторма» (Zhou et al., 2020; Xu et al., 2020; Luo et al., 2020; Radbel et al., 2020).

Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко» (Клиника) было перепрофилировано для лечения больных COVID-19 в апреле 2020 г. С апреля по июль 2020 г. тоцилизумаб применялся у 6 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Представленный клинический случай демонстрирует опыт эффективного применения тоцилизумаба для лечения «цитокинового шторма» у пациента с тяжелым течением ОРВИ, вызванной SARS-CoV-2.

Клинический случай

Пациент К., 57 лет, поступил в Клинику 8 мая 2020 года с жалобами на лихорадку до 38,5°C в течение пяти дней, кашель, слабость. Считает себя больным с 3 мая, лечился дома (триазавирин 750 мг/сут., 5 дней, парацетамол) под наблюдени-

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (2020). Версия 6.

² 7-й обновленный план диагностики и лечения COVID-19 (2020).

³ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (2020). Версия 6.

⁴ Там же

⁵ 7-й обновленный план диагностики и лечения COVID-19 (2020).

⁶ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (2020). Версия 6.

⁷ 7-й обновленный план диагностики и лечения COVID-19 (2020).

ем врача поликлиники. Состояние не улучшалось, лихорадка сохранялась, кашель усиливался. 08 мая в поликлинике была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости, где определялась картина двусторонней, предположительно вирусной, пневмонии с поражением 25–50% паренхимы правого легкого и 25% левого легкого, соответствующая умеренной степени тяжести пневмонии – КТ 2.⁸

В тот же день пациент был госпитализирован в инфекционное отделение Клиники бригадой скорой медицинской помощи.

Пациент проживает вместе с супругой, ранее перенесшей ОРВИ, которая проявлялась лихорадкой до 38,5°C, сухим кашлем, чувством заложенности носа, слабостью. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у нее был выявлен РНК вируса SARS-CoV-2. Заболевание протекало в легкой форме, одышка и рентгенологические признаки поражения легких отсутствовали, лечилась дома.

Из анамнеза пациента К.: перенес острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST 15 июня 2016 г., при коронароангиографии была выявлена острая окклюзия передней межжелудочковой артерии, проведена реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование. На ЭКГ от 15 июня 2016 г. элевация ST V2-V5, QS V2-V3.

При поступлении состояние средней степени тяжести, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту, уровень SpO₂ 94%. АД 110/70 мм рт.ст. ЭКГ от 08 мая: ритм синусовый, умеренная тахикардия – 90 уд. в мин. ЭКГ признаки рубцовых изменений миокарда передне-перегородочной области (QS в отв. V2). Гипертрофия левого желудочка.

По данным лабораторных исследований от 09 мая определено увеличение СРБ до 32,91 мг/л. (табл.).

Сделан забор мазка из носоглотки и 11 мая получен позитивный ПЦР тест на инфекцию SARS-CoV-2. Результат ПЦР теста на вирус пандемического гриппа A(H1N1) был отрицательный.

Назначено лечение: азитромицин – по 500 мг/день – 5 дней, плаквенил: 1 день – 800 мг., за-

тем 400 мг/сутки – 6 дней, парацетамол: 500 мг × 4 раза в течение дня, при повышении температуры выше 38°C, бифиформ – 6 капсул/сутки × 6 дней, флуимуцил – 600 мг 1 раз утром, омепразол – 40 мг в течение дня, клексан – 0,4 мл в/м 1 раз в день, кислородотерапия 5 л/мин. На десятые сутки стационарного лечения (17 мая, 15-й день заболевания) состояние пациента осталось стабильно тяжелым, нарастала одышка, SpO₂ на фоне терапии кислородом составляла 90%, сохранялись сухой кашель и лихорадка до 38,5°C. Отмечалась отрицательная динамика данных лабораторных исследований относительно результатов, полученных при поступлении: увеличение СРБ до 198,46 мг/л, СОЭ до 54 мм/ч, ферритина до 1247 нг/мл, абсолютное количество лимфоцитов составляло $0,98 \times 10^9 / л$, активность лактатдегидрогеназы увеличилась до 516 ЕД/л, концентрация Д-димера до 2161 нг/мл (табл.). Картина МСКТ органов грудной клетки от 15 мая (рис.) свидетельствовала о прогрессировании заболевания, распространении зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и участков консолидации с преимущественным периферическим поражением легких, увеличении объема поражения легких до 70%. Таким образом, положительного ответа на проводимую консервативную терапию получено не было. Около 22 часов 17 мая у пациента появились жалобы на давящие боли и жжение за грудиной в покое, без иррадиации, длились до 20 мин. На ЭКГ: Элевация сегмента ST в отв. II, III, AVF. Тропонин Т – 189,6 нг/л. В 10 утра 18 мая – рецидив ангинозных болей давящего характера, длительностью более часа. Назначен нитроминт 0,4 мг – сублингвально по 2 дозы, с интервалом 5 мин. – без положительного эффекта. На ЭКГ – синусовый ритм, нарушение внутрижелудочковой проводимости, признаки рубцовых изменений миокарда в передне-перегородочной области. При сравнении с ЭКГ при поступлении регистрируется незначительный подъем сегмента ST в отв. II, III, AVF. Тропонин Т – 660,1 нг/л. На фоне стабильных гемодинамических показателей – АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС – 100 уд. в мин. однократно назначено биспролол 5 мг, тикагрелор 180 мг, тромбоасс 500 мг, оксигенотерапия 5 л/мин. Болевой синдром купирован.

Результаты эхокардиографии от 18 мая – без динамики относительно последнего исследования от 16 июня 2016 года. Заключение: Аортосклероз.

⁸ Классификация по степени выявленных КТ изменений. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 8 апреля 2020 года N 373 «Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара пациентов с внебольничной пневмонией, коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому)», с изменениями на 30 апреля 2020 года. Приложение 3. «Оценка тяжести пневмонии по данным КТ»

Таблица

Динамика показателей лабораторных и инструментальных исследований

| Показатель, ед. измерения | 09 мая | 15 мая | 17 мая | 21 мая | 27 мая | Нормальные значения |
|---|-----------------|--------|--------|--------------------|--------|---------------------|
| | До тоцилизумаба | | | После тоцилизумаба | | |
| День заболевания | 7-й | 13-й | 15-й | 19-й | 25-й | |
| Лейкоциты, × 10 ⁹ /л | 6,6 | 8,01 | 7,63 | 4,2 | 4,34 | 3,89–9,23 |
| Тромбоциты, × 10 ⁹ /л | 219 | 219 | 342 | 492 | 310 | 146–421 |
| Нейтрофилы (абс*), × 10 ⁹ /л | – | 6,31 | 5,71 | 2,44 | 1,73 | 1,78–6,04 |
| Лимфоциты (абс),× 10 ⁹ /л | – | 1,06 | 0,98 | 1,18 | 1,81 | 1,24–3,05 |
| Тромбокрит, % | 0,1 | 0,25 | 0,38 | 0,51 | 0,33 | 0,16–0,39 |
| ЛДГ*, Ед/л | 267 | 624 | 516 | 426 | 264 | 135–225 |
| АСТ*, Ед/л | 30,2 | 56,5 | 102,5 | 76,9 | 46 | 0–40 |
| АЛТ*, Ед/л | 28,9 | 25,9 | 70,8 | 73,2 | 70,6 | 0–41 |
| Креатинин, мкмоль/л | 115 | 77 | 68 | 76 | 76 | 62–106 |
| СРБ*, мг/л | 32,91 | 196,67 | 198,46 | 52,1 | 2,7 | 0–5 |
| СОЭ*, мм/ч | 10 | 19 | 54 | 50 | 30 | 2–20 |
| Ферритин, нг/мл | 416,4 | 1 215 | 1 247 | 1 381 | 433,5 | 30–400 |
| Тропонин Т, нг/л | – | | 189,6 | 629,9 | 95,87 | 0–24,9 |
| Д-димер, нг/мл | 435 | 971 | 2161 | 5687 | 430 | 0–500 |
| QTc*, мс | 421 | 459 | 466 | 462 | 419 | |
| SpO ₂ * при кислородной поддержке, % | 95 | 98 | 90 | 94 | 97 | |

Примечание. * абс – абсолютное количество; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; QTc – интервал QT, скорректированный по формуле Базетта; SpO₂ – сатурация кислородом артериальной крови.

Гипокинез и рубцовые изменения миокарда левого желудочка в передне-перегородочной области. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Фракция выброса – 43%. Дилатация и снижение глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка.

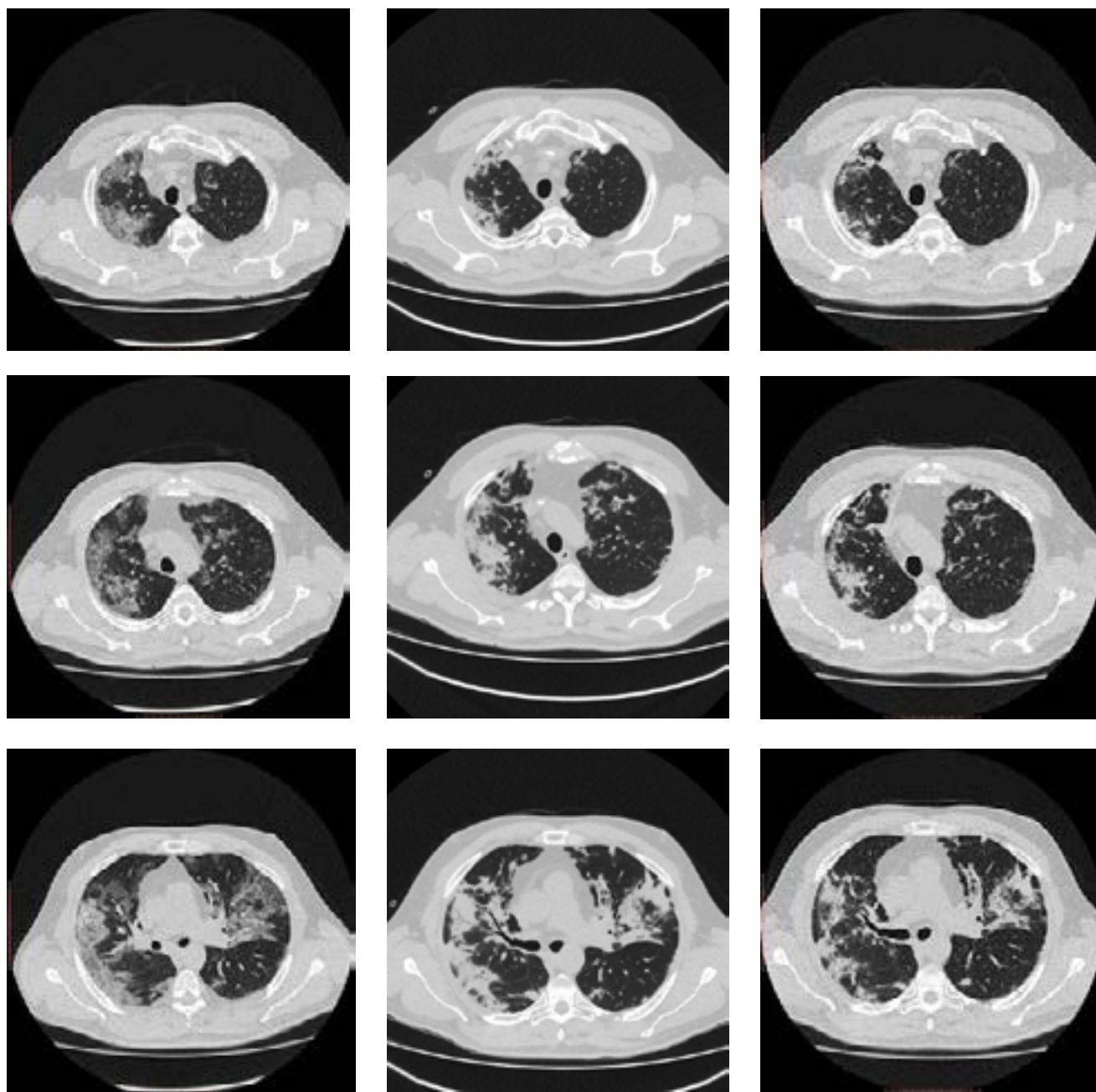
Учитывая жалобы пациента, клиническую картину, анамнез заболевания, признаки острого повреждения (нарастание уровня тропонина Т), изменения на ЭКГ состояние расценено как острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST. В 11:45 пациенту проведена экстренная коронароангиография которая показала многососудистое, многоуровневое поражение коронарных артерий, окклюзию в среднем сегменте задней нисходящей артерии (артерия около 1,5 мм). Ствол левой коронарной артерии проходим, в терминальном отделе стеноз 80% (по Medina 1-1-1), передняя нисходящая артерия – типично расположена, проходима, устьевой стеноз 50–60%, ранее установленный стент проходим, в проксимальном сегменте стеноз 50%. Огибающая ветвь левой коронарной артерии –

типично расположена, проходима, устьевой стеноз 85%, в среднем сегменте стеноз 80%. Правая коронарная артерия типично расположена, в проксимальном и среднем сегментах диффузно изменена, с максимальным стенозированием 85%. Задняя нисходящая артерия малого диаметра в среднем сегмент окклюзирована.

Принимая во внимание малый диаметр окклюзированной артерии и отсутствие болевого синдрома, стабильность гемодинамических показателей пациента консилиумом в составе рентгенэндоваскулярного хирурга, реаниматолога, кардиолога принято решение о консервативной терапии с последующей консультацией сердечно-сосудистого хирурга. Продолжено ранее начатое лечение, назначен аторвастатин 40 мг/день, престариум 5 мг/день с клиническим улучшением, ангинозные боли не рецидивировали. ЭКГ от 19 мая при сравнении с 18 мая: ухудшение процессов реполяризации миокарда в нижней стенке, инверсия зубца Т в отв. II, III, AVF, сохраняется незначительный подъем сегмента ST.

Рисунок

Мультиспиральная компьютерная томография пациента в динамике, за исключением данных от 8 мая, не представленных пациентом



Примечание.* А- данные от 15 мая, определяется прогрессирование заболевания, распространение зон «матового стекла». Объем поражения 70%. Отрицательная динамика по сравнению с данными МСКТ от 8 мая (диск не представлен); Б — данные от 23 мая, четвертые сутки после лечения тоцилизумабом. Определяется регресс заболевания, положительная динамика, редукция значительного количества зон «матового стекла», формирование участков консолидации. Объем поражения 60%; В – данные от 28 мая, положительная динамика, частичная регрессия инфильтративных изменений, объем поражения 52%.

На 19 день болезни у пациента не отмечено улучшения в клиническом течении вирусной пневмонии, отмечено нарастание воспалительных явлений, сопровождающихся повышением СРБ > 75 мг/л, лихорадкой > 38°C, снижением SpO₂ <

< 90%, лейкопенией < 1,0 × 10⁹/л, повышением ферритина более 1000 нг/мл в сочетании с поражением легочной ткани – распространенностью 70% (КТЗ) по данным МСКТ. В связи с этим было принято решение об однократном назначе-

нии 160 мг. тоцилизумаба в качестве упреждающей противовоспалительной терапии. Препарат был введен внутривенно 19 мая. Лечение пациент перенес хорошо. Дополнительно назначено: цефтриаксон-акос 2000 мг в/в 1 раз в течение пяти дней, аскорбиновая к-та р-р 5% 2мл – по 10 мл в/в 1 раз в течение дня. В последующие 48 часов наблюдения у пациента отмечено исчезновение лихорадки, повышение SpO₂ до 94%, снижение концентрации СРБ до 52,1 мг/л; СОЭ до 50 мм/ч, лактатдегидрогеназы до 426 ЕД/л., число лейкоцитов составило $4,2 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество лимфоцитов составляло $1,18 \times 10^9/\text{л}$. Самочувствие пациента значительно улучшилось, сохранялись жалобы на периодически возникающее слабо выраженное чувство нехватки воздуха и слабость. Значения тропонина, ферритина и Д-димера продолжали нарастать (табл.). Через 4 дня после лечения тоцилизумабом на МСКТ было отмечено разрешение значительного количества участков по типу «матового стекла», уменьшение объема поражения до 60% (рис.). На ЭКГ от 23 мая в сравнении с ЭКГ от 19 мая – без динамики.

Указанные выше изменения были расценены как положительная динамика течения заболевания, что подтвердилось в дальнейшем постепенным, в течение недели, улучшением состояния пациента и результатов лабораторных тестов, отсутствием лихорадки, увеличением SpO₂ до 97%, что позволило завершить кислородную терапию. При контрольной МСКТ органов грудной клетки от 28 мая отмечена положительная динамика, уменьшение распространенности и интенсивности зон консолидации легких справа и слева, снижение объема поражения до 52%.

Повторное определение ПНК SARS-CoV-2 показало отрицательный результат. 28 мая пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, при выписке – жалоб нет. Уровень SpO₂: 96%.

Обсуждение

В настоящей статье приведен клинический случай SARS-CoV-2 индуцированного «цитокинового шторма», который был успешно купирован однократным применением относительно небольшой дозы тоцилизумаба. В течение 48 часов после применения препарата произошло значительное улучшение состояния пациента, регресс симптомов заболевания, исчезновение лихорадки, повышение SpO₂ и практически трехкратное снижение концентрации СРБ. После лечения тоцилизумабом отмечено кратковременное увеличение уровней

тропонина Т, ферритина и Д-димера, с последующим постепенным снижением и нормализацией. На фоне полного разрешения клинических симптомов к 8-му дню после лечения тоцилизумабом отмечалась лишь частичная редукция инфильтративных изменений легких, соответственно, при применении этого препарата улучшение клинической картины и лабораторных маркеров опережало динамику данных МСКТ.

Повышение уровня Д-димера, тропонина, ферритина, СРБ, лактатдегидрогеназы и ИЛ-6 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 пневмонии (Zhou et al., 2020).

Вполне возможно, что снижение уровня этих показателей на фоне лечения может повышать вероятность благоприятного прогноза. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 может быть объяснена блокированием ИЛ 6- ассоциированного воспалительного ответа организма и связанного с ним высвобождения цитокинов.

Приведенные в настоящей работе данные совпадают с результатами исследований Х. Ху и соавт., назначившим тоцилизумаб пациентам с тяжелой и критической формой COVID-19 в дополнение к основной терапии (Xu et al., 2020). В первые сутки после применения препарата температура тела всех пациентов нормализовалась и оставалась стабильной, снизилась потребность пациентов в кислороде. У большинства пациентов улучшение томографической картины легких как и в нашем случае происходило с некоторым запаздыванием относительно нормализации клинических данных после приема тоцилизумаба. Эти различия авторы связывают с тем, что для разрешения инфильтративных изменений паренхимы легких требуется более длительное время. Значительное увеличение уровня лимфоцитов и снижение СРБ наблюдались уже на 5 день после приема тоцилизумаба. Все больные были выписаны из стационара с улучшением в состоянии.

Похожие результаты получены в исследовании Р. Луо и соавт. (Luo et al., 2020). Авторы подтвердили эффективность препарата для профилактики и лечения «цитокинового шторма», индуцированного COVID-19. У большинства пациентов значительно снижались уровни острофазовых маркеров воспаления, стабилизировалось состояние.

Тем не менее, J. Radbel и соавторам не удалось остановить прогрессирование болезни при использовании тоцилизумаба для лечения «цитоки-

нового шторма» у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и достичь у них клинического улучшения несмотря на положительную динамику лабораторных показателей – существенное снижение концентрации СРБ и ИЛ-6 (Radbel et al., 2020). Похожие результаты применения тоцилизумаба у ряда пациентов приводят в своей работе Р. Луо и соавторы (Luo et al., 2020). Эти противоречивые данные требуют дальнейших исследований для уточнения режима назначения и доз обсуждаемого препарата, а также категории пациентов, которым показано такое лечение.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие данных о динамике уровней ИЛ-1 β , ИЛ 6, ИЛ10, TNF – α до и после антицитокиновой терапии.

Интересен факт развития острого коронарного синдрома у наблюдаемого пациента. Это подтверждает сообщения о более высокой вероятности тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 у людей с дополнительными факторами риска. Сердечно-сосудистые заболевания являются фактором, ухудшающим течение инфекции SARS-CoV-2 в том числе в связи с повышением риска атеротромбоза.¹

Наряду с выраженной системной воспалительной реакцией у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 наблюдается повреждение кардиомиоцитов, эндотелия коронарных сосудов (возможно связанное с развивающимся миокардитом и ишемией), что ведет к повышению уровня тропонина в сыворотке крови и является важным диагностическим критерием повреждения миокарда (Babapoor-Farrokhran et al., 2020; Madjid et al., 2020; Lippi et al., 2020; Wang et al., 2020; Driggin et al., 2020; Guo et al., 2020). У описываемого нами пациента наблюдалось увеличение уровня тропонина Т до 660,1 нг/л (при норме 0–24,9 нг/л).

По литературным данным, увеличение тропонина > 28 нг/л отмечается у 12% пациентов с COVID-19. Повреждение сердца при COVID 19 имеет диффузный, распространенный характер, как при миокардитах и перикардитах. Но насколько повышенный уровень тропонина при инфекции COVID 19 связан с атеротромбозом или это в большей мере проявление системной воспалительной реакции и перегрузки правых отделов сердца (неишемическое повышение тропонинов) пока не ясно (Huang et al., 2020).

Тахикардия, тромбоэмболические осложнения, дисфункция правого желудочка, легочная гипертензия при вирусной пневмонии ведут к существенной нагрузке на миокард и могут вызвать высвобождение тропонина. При этом более высокий уровень тропонина может говорить о большом объеме повреждения легких и неблагоприятном прогнозе. Так по данным М. Cotungo и соавт., повышенные уровни тропонина Т и NT-proBNP при тромбоэмболии легочной артерии связаны с дисфункцией правого желудочка и коррелируют с неблагоприятным исходом (Cotungo et al., 2017).

В связи этим необходимо обратить внимание на осторожность в интерпретации значения повышенного уровня тропонина при дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома при инфекции COVID 19. Клиническая картина, динамика ЭКГ, коронароангиография должны быть обязательно использованы для постановки правильного диагноза.

Прогрессирование пневмонии, нарастание дыхательной недостаточности, персистирующая лихорадка, повышение температуры тела > 38,5°C, снижение SpO₂ < 93% при дыхании атмосферным воздухом, негативная динамика лабораторных параметров: Д-димера, ферритина, лимфоцитов, рост уровня СРБ в 3 раза на 7–14 день болезни свидетельствуют о развитии «цитокинового шторма» и требуют тщательного анализа клинической ситуации с незамедлительными мерами по лечению чрезмерного воспалительного ответа организма. Применение тоцилизумаба у пациентов с инфекцией COVID-19 может быть одним из таких терапевтических подходов. Данный подход должен быть подтвержден в рандомизированных клинических исследованиях, которые в настоящее время идут в США, Западной Европе, КНР^{9,10}.

Заключение

Эффективное лечение индуцированного SARS-CoV-2 «цитокинового шторма», является основой снижения смертности при инфекции COVID 19. Тоцилизумаб может рассматриваться как один из наиболее перспективных лекарственных препаратов, применяемых для этой цели. Для подтверждения роли тоцилизумаба в профилактике и лечении «цитокинового шторма», индуцированного

⁹ A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). (May, 2020). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>

¹⁰ U.S. National Library of Medicine (May, 2020) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315480>

инфекцией COVID-19, необходимы дальнейшие исследования.

Заявление об отсутствии конфликта интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов или финансовой заинтересованности в публикации статьи. Никто из авторского коллектива не имеет доли участия в компании производителе и не получает финансовую поддержку.

Литература

- Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Tarighati Rasekhic, R., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*, 253, 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., & Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine and growth factor reviews*, (53), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
- Cotugno, M., Orgaz-Molina, J., Rosa-Salazar, V., Guirado-Torrecillas, L., García-Pérez, B. (2017). Right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: NT-proBNP vs. troponin T. *Medicina Clinica*, 48(8), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.023>
- Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., Brown, T. S., Der Nigoghossian, C., Zidar, D. A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J. A., Kirtane, A. J., Stone, G. W., Krumholz, H. M., & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(7), 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Zh., Jin, Q., Wang J., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(3), 390–391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *Journal of Medical Virology*, 92, 814–818. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
- Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA cardiology*, 5(7), 831–840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Porter, D., Frey, N., Wood, P. A., Weng, Y., & Grupp, S. A. (2018). Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *Journal of hematology & oncology*, 11(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0571-y>
- Radbel, J., Narayanan, N., & Bhatt, P. J. (2020). Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine release syndrome: a cautionary case report. *Chest*, S0012-3692(20)30764-9. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., & Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(20), 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Zh., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, Sh., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(20), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Experience of tocilizumab use for treatment of cytokine storm in patient with severe course of virus pneumonia caused by SARS-CoV-2 (Case report)

Vladimir V. Popov^{1,2}, Vyacheslav S. Ovechkin¹, Gennady Y. Osokin¹, Rafael S. Arazov¹, German R. Dokshokov¹, Elena O. Tolstykh¹, Natalia A. Bulanova^{1,3}, Andrei M. Yavisya¹

¹ Private healthcare institution "Clinical hospital "RZD – Medicine" named after N.A. Semashko", Moscow, Russia

² Department of Pharmacy, Moscow State University of Food Production, Institute of Continuous Medical Education, Moscow, Russia.

³ Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Correspondence concerning this article should be addressed to Vladimir V. Popov, ChUZ "Clinical Hospital" Russian Railways Medicine "named after N.A. Semashko", address: st. Stavropolskaya, ow. 23, bldg. 1, Moscow, 125080, Russian Federation. E-mail: clinpharmcb6@mail.ru

A clinical observation of tocilizumab efficacy for treatment of "cytokine storm" is presented in a patient with severe acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2. Patient K., 57 years old with rapid progression of pneumonia caused by SARS-CoV-2 was admitted to hospital CHUZ "KB "RZD-Meditsina" named after N. A. Semashko" on May 8, 2020, with complaints of fever up to 38,5°C for 5 days, cough and weakness. During 10 days of inpatient treatment, the patient's condition did not improve, shortness of breath increased (SpO₂ 90%, with oxygen therapy), the patient suffered from dry cough and fever up to 38,5°C. Due to increase in inflammatory process, manifested by an increase in C-reactive protein (CRP) > 75 mg/l, fever > 38°C, decrease in SpO₂ < 90%, leukopenia < 1,0 × 10⁹/l, an increase in ferritin >1000 ng/ml in combination with a 70% (CT3) lesion of the lung tissue according to computed tomography, the patient was administered 160 mg of interleukin-6 receptor blocker tocilizumab intravenously. In the next 48 hours of observation, the patient noted the disappearance of fever, an increase in SpO₂ to 94%, and a significant improvement in laboratory parameters. The effectiveness of tocilizumab can be explained by blocking interleukin-6-associated inflammatory response and requires further study in randomized clinical trials.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, tocilizumab, case study

References

- Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Tarighati Rasekhic, R., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*, 253, 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., & Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine and growth factor reviews*, (53), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
- Cotugno, M., Orgaz-Molina, J., Rosa-Salazar, V., Guirado-Torrecillas, L., García-Pérez, B. (2017). Right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: NT-proBNP vs. troponin T. *Medicina Clinica*, 48(8), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.023>
- Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., Brown, T. S., Der Nigoghossian, C., Zidar, D. A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J. A., Kirtane, A. J., Stone, G. W., Krumholz, H. M., & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(7), 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu,

- T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Zh., Jin, Q., Wang J., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(3), 390–391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *Journal of Medical Virology*, 92, 814–818. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
- Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA cardiology*, 5(7), 831–840. <https://doi:10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Porter, D., Frey, N., Wood, P. A., Weng, Y., & Grupp, S. A. (2018). Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *Journal of hematology & oncology*, 11(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0571-y>
- Radbel, J., Narayanan, N., & Bhatt, P. J. (2020). Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine release syndrome: a cautionary case report. *Chest*, S0012-3692(20)30764-9. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., & Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(20), 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Zh., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, Sh., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(20), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)