Использование показало регенерацию внутрикостных дефектов: через год после хирургического вмешательства (с применением и без) 38,3% пациентов, которым вводился Emdogain, продемонстрировали увеличение уровня клинического прикрепления на более чем 4 мм, по сравнению с 20,5% пациентов, которым Emdogain не вводили (рисунок 4).

Рисунок 4. Регенерация внутрикостных дефектов: через год после хирургического вмешательства

Закключение. Действительно можно сказать, что применение цитокинового препарата эффективно работает в процессе заживления и регенерации тканей пародонта. Можно предположить, что этот препарат будет эффективен в лечение внутрикостных дефектов, дефектов с вовлечением фуркаций, а также рецессии десны. Он будет улучшать заживление ран вокруг имплантов и способствовать достижению оптимальных результатов при работе с мягкими тканями.

1. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Мед. иммунология. - 2001.- Т. 3, № 3. - С. 415-429.
2. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Шевела Е.Я., Курганова Е.В., Стрельцова Е.И., Черных Е.Р. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, № 1, - С. 38-45.
3. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т. 1, № 1. - С. 9-17.
4. Nicola N. A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. - Oxford University Press, 1994. - 284 pp.4

**Половинкин Н.А, Николаева А.А, Савинчева А.С., Сорокина Ю.А., Копылов А.С.
Применение олокизумаба у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19) в реальной
клинической практике**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава
России
(Россия, Нижний Новгород)

doi: 10.18411/lj-04-2021-56

Аннотация

Цель исследования: Изучить эффективность и безопасность лекарственного препарата олокизумаба для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), в условиях реальной клинической практики.

Материала и методы: данные 25 пациентов, с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в стационар в период с 01.01.2021 по 28.02.2021. Всем пациентам в качестве упреждающей противовоспалительной терапии назначали препарат олокизумаб, раствор для подкожного введения, 160 мг/мл – 0,4 мл, со стандартной терапией согласно критериям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 10. Возраст пациентов составил от 35 до 83 лет. Длительность пребывания в стационаре от 7 до 42 дней.

Результаты: Пациентам препарат вводился на 11 сутки после манифестации заболевания. По данным клинических и лабораторный исследований уже на первые сутки после введения наблюдалась положительная динамика у 100% больных. При этом снижение температуры тела фиксировалось - у 25 (100%) пациентов, но до нормальных значений: на 1 сутки после введения - у 6 (24%) пациентов, на 2 сутки - 14 (56%) пациентов, на 7 сутки - 5 (20%) пациентов. Уменьшение показателей С-реактивного белка после введения препарата наблюдалось у 25 (100%) пациентов, но при этом до нормальных показателей снижался только на 7 сутки у 12 (48%) пациентов. Уменьшение показателей ИЛ-6 после введения препарата Олокизумаб наблюдалось у 25 (100%) пациентов. В результате лечения 88% пациентов выписаны из стационара в связи с выздоровлением.

Заключение: У пациентов, получивших в условиях стационара однократное введение 0,4 мл раствора для подкожного введения препарат Олокизумаб, 160 мг/мл, для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), наблюдалась положительная клиническая и лабораторная динамика. Нежелательные явления данного препарата не были зарегистрированы.

Ключевые слова: Олокизумаб, препарат моноклональных антител, COVID-19, коронавирусная инфекция, ИЛ-6, С-реактивный белок.

Abstract

Objective: to study the efficiency and safety of the drug olokizumab for the treatment of patients with infection caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) in the conditions of clinical practice.

Materials and methods: The information of 25 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, hospitalized in the period from 01.01.2021 to 28.02.2021, is analyzed. All patients were prescribed olokizumab, a solution for subcutaneous injection, 160 mg/ml – 0.4 ml, as a proactive anti-inflammatory therapy, with standard therapy according to the criteria of the interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 10. The age of the patients ranged from 35 to 83 years. The duration of hospital stay is from 7 to 42 days.

Results: The medicine was injected into the majority of patients on the 11th day after the manifestation of the disease. According to clinical and laboratory studies, positive dynamics was observed in 100% of patients on the first day after injection. At the same time, a decrease of temperature was registered in 25 (100%) patients, but according to normal values: on the 1st day after the injection - in 6 (24%) patients, on the 2nd day - in 14 (56%) patients, on the 7th day - in 5 (20%) patients. A decrease in C-reactive protein levels after injection of olokizumab was observed in 25 (100%) patients, but it decreased to normal values only on the 7th day in 12 (48%) patients. A decrease in IL-6 levels after injection of olokizumab was observed in 25 (100%) patients. As a result of treatment, 88% of patients were discharged from the hospital due to recovery.

Conclusion: patients who received a single injection of 0.4 ml of a solution for subcutaneous injection of olokizumab, 160 mg/ml, for the treatment of infection caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19), had positive clinical and laboratory dynamics. No adverse events of this medicine have been registered.

Keywords: Olokizumab, monoclonal antibody preparation, COVID-19, coronavirus infection, IL-6, C-reactive protein.

Введение: 11 марта 2020 года Всероссийская Организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), возбудителем которой является одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2.

Основными клиническими проявлениями COVID-19 является: ОРВИ с поражением верхних дыхательных путей, двухсторонняя пневмония, ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), сепсис, инфекционно-токсический шок, тромбоэмболии, ДВС-синдром и другие варианты течения. Особенностью клинической картины являются: высокая активность воспаления и тромботические осложнения с полиорганной патологией.

Тяжелое течение наблюдается чаще у лиц пожилого возраста, а также пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология.

У больных коронавирусной инфекцией наблюдалось снижение доли лимфоцитов и значительное повышение числа нейтрофилов крови и увеличение количества маркеров воспаления: ИЛ-6, С-реактивного белка, ферритина, Д-димера.

Наиболее частой причиной смерти больных COVID-19 является ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), вызванный повышенным выделением цитокинов (в частности ИЛ-6). ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе тяжелого течения COVID-19 и является маркером прогностически неблагоприятного течения заболевания. Содержание ИЛ-6 в крови пациентов с осложненным течением COVID-19 в 2,3-2,6 раз выше, чем у пациентов без осложнений.

ИЛ-6 способствует повреждению эндотелия сосудов - Cov-2-ассоциированный эндотелиит. Он специфичен для больных COVID-19 и вызывает цитокиновый шторм.

Клинически проявляется микроангиопатией легких и других органов с развитием локального легочного или системного продуктивного тромбоваскулита, при этом происходит массивная неконтролируемая активация иммунной системы, следствием которой является вторичная активация макрофагов (гемофагоцитарный лимфогистоцитоз). Этот факт обуславливает необходимость назначения иммуносупрессивной терапии и согласно критериям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 10. Назначается ингибитор интерлейкина -6 (ИЛ-6) – Олокизумаб.

Олокизумаб - это первый зарегистрированный в мире отечественный ингибитор ИЛ-6, блокирующий непосредственно ИЛ-6, а не его рецептор. Относится к препаратам моноклональных антител.

Цель: изучить эффективность и безопасность лекарственного препарата Олокизумаб для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), в условиях клинической практики.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ данных рутинной клинической практики в период госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), с 01.01.2021 по 28.02.2021 в районной больнице.

Пациенты с COVID-19, лечившиеся в стационаре препаратом олокизумаб проходили диагностические и терапевтические процедуры в соответствии с обычной клинической практикой. Лечение пациентов проводилось в соответствии с действующими рекомендациями для лечения COVID-19. Сбор данных проведен в пределах госпитализации и стационарного лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

В протокол включены данные 25 пациентов, получивших в качестве упреждающей противовоспалительной терапии препарат Олокизумаб, раствор для подкожного введения, 160 мг/мл – 0,4 мл, со стандартной терапией согласно критериям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 10.

Критерии включения в исследование :

1. Возраст пациента ≥ 18 .
2. Подтвержденный диагноз COVID-19.
3. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (КТ-1–3) или изменения на рентгенограмме органов грудной клетки объемом от 0 до 75% в сочетании с 2 и более критериями (гипертермия; проведение кислородотерапии, С-реактивный белок (СРБ) ≥ 30 мг/л, Уровень ИЛ-6. Для проведения научного анализа включены данные 9 (36%) пациентов мужского пола и 16 (64%) пациентов женского пола. Средний возраст пациентов составил 61,5 в обеих группах, 58 лет в группе мужского пола и 63,4 года в группе женского пола.

Результаты:

Всего в анализ были включены данные из медицинских карт 25 пациентов, находившихся на лечении в районной больнице с 01.01.2021 по 28.02.2021г. В таблице 1 приведены сводные данные по пациентам, чьи медицинские карты стационарного больного включены в анализ.

Поражение лёгких по данным компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки составило: КТ-1 или 0-25% поражения – 14 (56%) пациентов; КТ-2 или 25-50% поражения – 10 (40%) пациентов; КТ-3 или 50-75% поражения – 1 (4%) пациентов.

В отделения общего профиля госпитализировано 25 (100%) пациентов, в ОРИТ - 0 (0%) пациентов.

С терапевтической целью препарат олокизумаб был назначен на 4 сутки 1 (4%) пациентам, на 6 сутки 2 (8%) пациентам, на 7 сутки 2 (8%) пациентам, на 8 сутки 3 (12%) пациентам, на 9 сутки 4 (16%) пациентам, на 10 сутки 1 (4%) пациентам, на 11 сутки 6 (24%) пациентам, на 12 сутки 2 (8%) пациентам, на 13 сутки 2 (8%) пациентам, на 19 сутки 1 (4%) пациентам, на 24 сутки 1 (4%) пациентам после манифестации заболевания; на 1 сутки 2 (8%) пациентам, на 2 сутки 10 (40%) пациентам, на 3 сутки 3 (12%) пациентам, на 4 сутки 3 (12%) пациентам, на 5 сутки 2 (8%) пациентам, на 6 сутки 2 (8%) пациентам, на 8 сутки 1 (4%) пациентам, на 9 сутки 1 (4%) пациентам, на 12 сутки 1 (4%) пациентам после госпитализации в стационар.

Снижение температуры тела после введения препарата Олокизумаб наблюдалось у 25 (100%) пациентов, но до нормальных значений: на 1 сутки после введения у 6 (24%) пациентов, на 2 сутки - 14 (56%) пациентов, на 7 сутки - 5 (20%) пациентов.

Уменьшение показателей С-реактивного белка после введения Олокизумаба наблюдалось у 25 (100%) пациентов, но при этом до нормальных показателей снижался только на 7 сутки у 12 (48%) пациентов.

Уменьшение показателей ИЛ-6 после введения препарата наблюдалось у 25 (100%) пациентов. За время госпитализации 25 (100%) пациентам проводилось введение препаратов из группы кортикостероидов. 24 (96%) пациентам данные препараты использовались до введения препарата, 24 (96%) пациентам – после, при

этом 1 человеку (4%) препараты вводились только до и 1 (4%) только после использования Олокизумаба. Средняя продолжительность кислородотерапии после введения препарата составила 12 дней.

В ходе лечения в ОРИТ были госпитализированны 5 (20%) человек. Средняя продолжительность госпитализации пациентов – 16 дней, после препарата – 10 дней.

В результате применения олокизумаба 22 (88%) пациентов выписаны из стационара в связи с выздоровлением, в 3 (12%) случаях зафиксирован летальный исход.

Нежелательных эффектов не наблюдалось.

Заключение:

Положительная клиническая динамика у пациентов, получивших в условиях стационара однократное введение 0,4 мл раствора для подкожного введения препарата локизумаба, 160 мг/мл, для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), наблюдалась в 88% случаев. Положительная лабораторная динамика по показателям СРБ, ИЛ-6 у пациентов, получивших в условиях стационара однократное введение 0,4 мл раствора для подкожного введения препарат локизумаба, 160 мг/мл, для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), наблюдалась в 100% случаев. Таким образом, препарат олокизумаба обладал приемлемым профилем безопасности у пациентов, получивших лечение по поводу инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

1. Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab a humanized antibody targentig interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. MABs. 2014;6(3):774-82. doi :10.4161/mabs.28612;https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670876
2. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
3. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. Cytokine X. 2020 Jun;2(2):100029. DOI: 10.1016/j.cytex.2020.100029
4. Guo et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status, Military Medical Research (2020) 7:11.
5. «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021)», утвержденные Минздравом России, 2020г. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>. - [Электронный ресурс] - <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online?req=doc&base=LAW&n=347896&fld=134&dst=100001,0&rnd=0.5124843473010268#0662228716425711>
6. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А. Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика, – Москва, 2020. – 48 с
7. Гороховский В.С., Куцый М.Б., Наumenко А.А., Охотник В.Д., Черкашина И.Р.) перевод рекомендаций Surviving Sepsis Campaign «Руководство по ведению критически больных взрослых с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19)». - [Электронный ресурс] - <https://rosomed.ru/system/documents/files/000/000/194/original/2020-03-27-Management-Critically-Ill-Adults-Coronavirus-Disease-COVID-19.pdf?1585319075>
8. Рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 в палате интенсивной терапии: презентация. Предоставлено Федеральным научно-клиническим центром реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России 07.04.2020 [Электронный ресурс]- <https://pro.ispringcloud.ru/acc/5LCYqyQzNzIz/s/3723-MFCJe-GXV4A-nnYZj>
9. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Под общей ред. О. В. Зайратьянца. – Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.- 140 с.