

противостоять бактерицидным факторам сыворотки крови таким, как фагоцитарная активность и комплементзависимый лизис, тем самым усиливая его вирулентность и, соответственно, инвазивность. Этим можно объяснить обильный рост и большую устойчивость клинических изолятов *K. pneumoniae* по сравнению с *P. aeruginosa* к сыворотке крови.

Выводы

Результаты исследования показывают, что наибольшая резистентность к бактерицидному действию сыворотки крови отмечается у инвазивных штаммов *K. pneumoniae*. В целом серорезистентность инвазивных клинических изолятов *K. pneumoniae* почти в два раза превышала таковую у неинвазивных. При сравнении клинических изолятов *P. aeruginosa* было выявлено незначительно выраженная устойчивость к бактерицидному действию сыворотки крови у инвазивных штаммов по сравнению с неинвазивными. В целом выявлена выраженная устойчивость клинических изолятов *K. pneumoniae* к бактерицидному действию сыворотки крови человека по сравнению с клиническими изолятами *P. aeruginosa*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карабак, В. И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделения реанимации и интенсивной терапии) / В. И. Карабак // Антибиотики и химиотерапия. — 2015. — Т. 45, № 3. — С. 20–23.
2. Микробный пейзаж при хроническом остеомиелите в условиях чрескостного остеосинтеза / Л. В. Розова [и др.] // Гений ортопедии. — 2012. — № 1. — С. 81–84.
3. Честнова, Т. В. Условно-патогенные микроорганизмы при гнойно-воспалительных процессах / Т. В. Честнова // Внутрибольничные инфекции — проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: тез. докл. — М., 2015. — С. 263–264.
4. Doorduyn, D. J. Rooijackers. Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* / D. J. Doorduyn, H. M. Suzan // Immunobiology. — 2016. — Vol. 221. — P. 1102–1109.
5. Пыukeвич, G. V. *Pseudomonas aeruginosa* infection: New century with the problem researched / G. V. Пыukeвич // Medical news. — 2018.

УДК 616.98:578.834.1]-08-039.11-085.373

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

**Буйневич И. В.¹, Стома И. О.¹, Воропаев Е. В.¹, Осипкина О. В.¹,
Гопоняко С. В.¹, Левченко К. В.¹, Кучун Е. А.²**

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

²Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

С февраля 2020 года появилось большое число публикаций и обзоров, посвященных вопросам патогенеза и лечения инфекции COVID-19. В том числе изучается развитие гипервоспаления и последствия этого состояния [1]. Вовремя недооцененный синдром гипервоспаления способствует тяжелому повреждению легких, развитию ОРДС с последующей полиорганной недостаточностью, что в конечном итоге приводит к смерти пациента. Таким образом, для клиницистов в данном случае важным является возможность ранней диагностики начинающегося этого состояния и своевременное предотвращение разгара болезни. Определение этого синдрома и выяснение того, какие группы пациентов подвержены наибольшему риску развития гипервоспаления, являются первоочередными клиническими задачами.

Неожиданное и быстрое ухудшение состояния пациентов с COVID-19 наблюдается, как правило, на 7–10-е сутки болезни, проявляется лихорадкой и одыш-

кой, признаками активации макрофагов (увеличение концентрации ферритина), гематологической дисфункцией (лимфопения, увеличение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса), коагулопатией (повышение концентрации D-димера), цитолизом (повышение активности креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы), цитокинемией (повышение концентрации интерлейкина-6, С-реактивного белка) [2]. Гиперцитокинемия, ответственная за развитие ОРДС при тяжелом течении COVID-19, выявляется в среднем на 8-е сутки от начала заболевания.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — один из ключевых цитокинов, при чрезмерном продуцировании активированными макрофагами способствует нарушению функции альвеоло-капиллярной мембраны, ухудшению диффузии газов. Повышение уровня интерлейкина-6 является прогностическим биомаркером тяжести заболевания COVID-19. Имеется корреляционная зависимость уровня ИЛ-6 с летальностью [2].

Косвенным маркером активности ИЛ-6, прогнозирования тяжести синдрома высвобождения цитокинов и мониторинга эффективности блокады рецепторов ИЛ-6 является С-реактивный белок (СРБ). Ранние клинические исследования COVID-19 показали, что СРБ связан с тяжестью и прогнозом: значение более 50 мг/л коррелирует с тяжелым течением, и концентрация около 75 мг/л свидетельствует о высокой вероятности смертельного исхода [3].

Стратегия лечения тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19, предполагает борьбу с высоким титром вируса, но прежде всего с «цитокиновым штормом», с которым связана тяжесть заболевания и высокая смертность пациентов.

Учитывая патофизиологию инфекции COVID-19, в практику внедрены препараты, блокирующие пути сигнализации ИЛ-6 [4]. Несмотря на то, что ингибиторы ИЛ-6-рецепторов (в частности тоцилизумаб) не получили официальной регистрации для использования при COVID-19, их начали применять по незарегистрированным показаниям (off-label) для лечения пациентов по жизненным показаниям.

Накопленные клинические данные продемонстрировали эффективность препарата тоцилизумаб в лечении пациентов с инфекцией COVID-19 [5]. Опубликованы результаты крупнейшего рандомизированного исследования влияния тоцилизумаба на госпитализированных пациентов с COVID-19 (RECOVERY) [5]. Лечение тоцилизумабом улучшило выживаемость, снизило шансы на прогрессирование, требующее инвазивной вентиляции легких. При более раннем применении препарата снижается риск присоединения бактериальных инфекций.

Поскольку интерлейкин-6 и другие цитокины потенциально имеют решающее значение как для здорового ответа на SARS-CoV-2, так и для пагубного «цитокинового шторма», особенно важно, чтобы для лечения были отобраны «правильные» пациенты и в нужное время.

Цель и задачи

Оценить эффективность лечения тоцилизумабом пациентов с повреждением легких, вызванного инфекцией COVID-19.

Материал и методы исследования

Проспективное когортное исследование проведено на базе учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» в течение января-мая 2021 года. В исследование включены 64 пациента с повреждением легких, вызванного инфекцией COVID-19. Все пациенты находились на лечении в пульмонологических отделениях. У всех пациентов инфекция COVID-19 подтверждена лабораторными методами (обнаружение РНК SARS CoV-2 методом ПЦР, или антигена SARS CoV-2, или IgM к SARS CoV-2 методом иммунной хроматографии), поражение легких определено рентгеновскими исследованиями (компьютерная томография и (или) рентгенография органов грудной клетки). Критерием включения в исследование явилось назначение пациенту с пневмонией, вызванной

инфекцией COVID-19, лекарственного препарата тоцилизумаб в дозе 400 (800) мг (в зависимости от массы тела) однократно. Необходимость для назначения лекарственного препарата (начинающийся гипервоспалительный синдром) и эффективность лечения определяли по следующим параметрам: температура, уровень сатурации кислорода, объем поражения легких по результатам рентгеновского исследования, лабораторные показатели (количество лимфоцитов, уровень СРБ, ИЛ-6, прокальцитонина (ПКТ), D-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина). Тоцилизумаб вводили пациентам с уровнем ПКТ менее 0,5 нг/мл. Уровень ИЛ-6, СРБ, ПКТ в плазме пациентов определяли на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Все остальные исследования проведены в лаборатории и рентгеноотделении учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница».

Для статистической характеристики группы исследования и обработки результатов определялись средние значения со стандартной ошибкой ($M \pm m$), медиана (Me) и межквартильный интервал ($Q_{25}-Q_{75}$). Относительные величины представлены в виде отношений абсолютных значений и долей с 95 % доверительным интервалом, определенным по методу Клоппера — Пирсона (% 95 % ДИ $min-max$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил $52,31 \pm 12,26$ лет. Соотношение мужчин (40) и женщин (24) составило 1,7:1. Возрастное распределение пациентов различается в зависимости от пола (таблица 1). Синдром гипервоспаления у женщин развивается в более старшем возрасте, чем у мужчин (различия статистически достоверны).

Таблица 1 — Половозрастная структура пациентов

Показатели	Всего	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
<i>n</i> (%)	64 (100)	40 (62,5)	24 (37,5)	
Средний возраст	$52,31 \pm 12,26$	$48,15 \pm 12,54$	$59,25 \pm 8,034$	0,00006
Медиана возраста	53 (42,5–63)	48,5 (38–56,5)	61 (53,5–63)	

Длительность заболевания до госпитализации составила $7,0 \pm 2,13$ дней (3–14). Все пациенты госпитализированы в пульмонологические отделения в состоянии средней тяжести. При поступлении у всех пациентов рентгеновскими методами были выявлены двухсторонние изменения в легких, характерные для вирусного поражения («матовое стекло», очаги консолидации, расположенные в основном субплеврально, в нижних отделах). У 26 пациентов (40,6 %; 28,5–53,6) объем поражения легких составил 25–50 % (умеренное поражение). Среднетяжелое поражение (50–75 %) выявлено в 22 случаях (34,4 %; 22,9–47,3). С тяжелым поражением легких (более 75 %) было 16 пациентов (25 %; 15,0–37,3).

Медиана применения препарата тоцилизумаб 11 (10–12) день от начала заболевания. При этом учитывали сохраняющуюся лихорадку (средняя температура составила $37,8 \pm 0,9$ °С), снижение сатурации (SpO_2 $89,5 \pm 4,7$ %). В оксигенотерапии не нуждались 3 пациента. Остальным оказывалась респираторная поддержка (поток кислорода через лицевую маску 5–12 л/мин). Ведущим ориентиром был уровень ИЛ-6 — медиана 79,45 (44,15–115) пг/мл (нормальное значение до 10 пг/мл). Учитывая, механизм действия препарата тоцилизумаб, в дальнейшем уровень ИЛ-6 не контролировали. D-димеры были повышены у 20 пациентов (31,3 %; 20,2–44,1), среднее значение 1028 ± 957 нг/мл.

Сравнивая лабораторные показатели пациентов, выявлены статистически значимые различия до и через 3–5 дней после введения препарата (таблица 2).

Лимфопения наблюдалась у 38 человек (59,4 %; 42,3–74,7), медиана количества лимфоцитов — 0,96 (0,6–1,67). После введения тоцилизумаба количество лимфоцитов вернулось к норме у 48 пациентов (75 %; 62,6–84,9), уровень лимфоцитов вырос почти в 2 раза: медиана 1,55 (1,1–2,1). У всех пациентов изначально был повышен уровень СРБ, ферритина, ЛДГ. СРБ снизился более чем в 3 раза ($45,77 \pm 29,82$ мг/л против 187 ± 136 мг/л) и вернулся к норме у 16 пациентов. Уровень ферритина и ЛДГ также снизился.

Таблица 2 — Лабораторные характеристики пациентов, получивших тоцилизумаб

Показатель	Норма	До введения тоцилизумаба, Me (Q25–Q75)	После введения тоцилизумаба Me (Q25–Q75)	p
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2–3	0,96 (0,6–1,67)	1,55 (1,1–2,1)	0,000477
СРБ, мг/л	0–6	140 (108–252)	48,35 (18,6–60,7)	0
Ферритин, мг/л	20–250	595 (459–678)	485 (355–618)	0,000448
ЛДГ, Ед/л	225–450	450 (379–528)	404 (320–512)	0,034

В результате лечения у всех пациентов температура тела нормализовалась в течение суток и оставалась стабильной до выписки из стационара. Одышка, как ведущий симптом, уменьшилась в течение 2–3 суток, улучшилось насыщение крови кислородом. Медиана клинического улучшения 3 (1–5) день после введения тоцилизумаба. Все пациенты были выписаны с хорошим прогнозом для восстановления. Медиана длительности госпитализации составила 16 (14–22) дней.

Серьёзных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Присоединения бактериальных или грибковых инфекций не наблюдалось.

Заключение

Применение тоцилизумаба при начинающемся «цитокиновом шторме» в условиях пульмонологического отделения улучшает клиническое состояние пациентов, подавляет дальнейшее прогрессирование заболевания. Проведенное исследование имеет ряд ограничений — небольшая гетерогенная группа пациентов, отсутствие контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fajgenbaum, D. C. Cytokine Storm / D. C. Fajgenbaum, C. H. June // N Engl J Med. — 2020. — Vol. 383, № 23 — P. 2255–2273. — DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
2. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 395, Is. 10229. — P. 1054–1062. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
3. The good and the bad: using C reactive protein to distinguish bacterial from non-bacterial infection among febrile patients in low-resource settings / C. Escadafal [et al.] // BMJ Glob Health. — 2020. — Vol. 5, № 5. — P.: e002396. DOI:10.1136/bmjgh-2020-002396.
4. Насонов, Е. А. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6 / Е. А. Насонов // Пульмонология. — 2020 — № 5. — С. 629–644. — DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644.
5. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // Lancet. — 2021. — Vol 397. — P. 1637–1645. — DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).

УДК 579.61:582.284:631.8

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА АЦЕТОНОВЫХ ЭКСТРАКТОВ ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ПЛОДОВЫХ ТЕЛ *GANODERMA LUCIDUM* И *HERICIUM ERINACEUS*, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ НА РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТРАТАХ С ДОБАВЛЕНИЕМ МИКРОУДОБРЕНИЙ

Дегтярёва Е. И., Атанасова Ю. В.

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

Базидиальные ксилотрофные грибы являются ценными пищевыми продуктами и при этом содержат ряд биологически активных веществ с потенциа-