

УДК 615.065-615.276-578.834.1



Оценка риска возникновения вторичных бактериальных инфекций у больных COVID-19 при приёме противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Получена 15.02.2024

После рецензирования 08.09.2024

Принята к печати 19.10.2024

Цель. Выявить наличие и степень выраженности связи между применением противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов и развитием вторичных бактериальных инфекций у больных COVID-19.

Материалы и методы. Проанализировано 1296 медицинских карт пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года, марте, сентябре и ноябре 2022 г. Выполнено исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар «matched case-control study» (275 пар), идентичных по полу, возрасту (± 2 года), степени тяжести поражения лёгких по данным компьютерной томографии / рентгенографии лёгких, исходу COVID-19, сопутствующими нарушениями углеводного обмена. В качестве «случая» были представлены пациенты с признаками вторичной бактериальной инфекции (по показателям: лейкоциты $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл и/или вирусно-бактериальная пневмония по данным аутопсии). В качестве «контроля» были пациенты без признаков бактериальной инфекции (лейкоциты $< 11 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл, отсутствие описания клинических признаков бактериальной инфекции в медицинской карте на протяжении всей госпитализации). Для указанных групп исследовали назначения 6 противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, левилимаб, нетакимаб, секукинумаб.

Результаты. Применение любого противовоспалительного ГИБП было ассоциировано с появлением признаков вторичной бактериальной инфекции (ОШ=2,41; 95% ДИ от 1,54 до 3,77; $p < 0,001$): для левилимаба ОШ составило 3,44 (95% ДИ от 1,64 до 7,23; $p < 0,001$), для тоцилизумаба – ОШ=1,75 (95% ДИ от 0,73 до 4,17; $p=0,201$), для олокизумаба – ОШ=1,28 (95% ДИ от 0,81 до 2,03; $p=0,292$).

Заключение. Среди трёх препаратов (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб) наибольшей безопасностью в отношении предупреждения признаков вторичной бактериальной инфекции был препарат олокизумаб. Стоит отметить, что требуется дальнейшее изучение риска развития бактериальных осложнений у пациентов с COVID-19 на фоне применения противовоспалительных ГИБП.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; антагонисты интерлейкинов; COVID-19; тоцилизумаб; олокизумаб; левилимаб; исследование «случай-контроль»

Список сокращений: ЛИ – летальный исход; ВБИ – вторичная бактериальная инфекция; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОРДС – острый респираторный дистресс синдром; СРБ – С-реактивный белок; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; КТ – компьютерная томография; РГ – рентгенография.

Risk of secondary bacterial infections during treatment with anti-inflammatory genetically engineered biological drugs in COVID-19 patients

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, N.S. Tokareva

Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Received 15 Feb 2024

After peer review 08 Sep 2024

Accepted 19 Oct 2024

Для цитирования: В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева. Оценка риска возникновения вторичных бактериальных инфекций у больных COVID-19 при приёме противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов. *Фармация и фармакология*. 2024;12(3):209-218. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-209-218

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева, 2024

For citation: V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, N.S. Tokareva. Risk of secondary bacterial infections during treatment with anti-inflammatory genetically engineered biological drugs in COVID-19 patients. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(3):209-218. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-209-218

The aim of the work was to identify the presence and strength of association between the use of anti-inflammatory genetically engineered biological drugs and the development of secondary bacterial infections in COVID-19 patients.

Materials and methods. We used 1 296 medical records of patients hospitalized in the infectious diseases hospital of the Volgograd region with a diagnosis of COVID-19 in September 2020, March and September 2021, March, September and November 2022, have been analyzed. A matched case-control study was performed with 275 pairs identical in gender, age (± 2 years), the severity of the lung damage according to computed tomography / chest X-ray, a COVID-19 outcome, concomitant carbohydrate metabolism disorders. Patients with the signs of the secondary bacterial infection (leukocytes $\geq 12 \times 10^9/l$, procalcitonin ≥ 0.5 ng/ml and/or viral-bacterial pneumonia according to the autopsy data) were presented as a case. The "control" group included patients without signs of any bacterial infection (leukocytes $< 11 \times 10^9/l$, procalcitonin < 0.5 ng/ml, no description of clinical signs of the bacterial infection in the medical record during the hospitalization). The prescription of 6 anti-inflammatory genetically engineered biological drugs (tocilizumab, sarilumab, olokizumab, levilimab, netakimab, secukinumab) has been studied for these groups.

Results. The use of any anti-inflammatory genetically engineered biological drug was associated with the development of the secondary bacterial infection signs (OR=2.41; 95% CI: from 1.54 to 3.77; $p < 0.001$): for levilimab, the OR was 3.44 (95% CI: from 1.64 to 7.23; $p < 0.001$), for tocilizumab – OR=1.75 (95% CI: from 0.73 to 4.17; $p=0.201$), for olokizumab – OR=1.28 (95% CI: from 0.81 to 2.03; $p=0.292$).

Conclusion. Among the three drugs (tocilizumab, olokizumab, levilimab), the Russian biosimilar olokizumab, a monoclonal antibody to circulating interleukin-6, has shown itself as the safest drug in terms of preventing the secondary bacterial infection signs. Further studies of developing bacterial complications risk in COVID-19 patients receiving anti-inflammatory genetically engineered biological drugs are required.

Keywords: genetically engineered biological drugs; interleukin antagonists; COVID-19; tocilizumab; olokizumab; levilimab; case-control study

Abbreviations: FO – fatal outcome; SBI – secondary bacterial infection; GEBDs – genetically engineered biological drugs; ARDS – acute respiratory distress syndrome; CRP – C-reactive protein; OR – odds ratio; CI – confidence interval; CT – computed tomography; XR – X-ray.

ВВЕДЕНИЕ

Разнообразные респираторные вирусы часто поражают людей в течение жизни и могут осложняться развитием бактериальных инфекций. До недавнего времени наиболее опасным среди возбудителей острых респираторных вирусных заболеваний был вирус гриппа А [1]. Ретроспективный анализ сохранившихся гистологических образцов после пандемии гриппа АН1Н1 в 1918 году привёл к выводу о том, что более 95% случаев летальных исходов (ЛИ) были связаны непосредственно с вторичной бактериальной пневмонией [2]. Около 70–80% ЛИ во времена пандемии гриппа 1957–1958 гг. также были связаны с бактериальной пневмонией [3]. Та же тенденция прослеживалась и у 29–55% умерших в лечебных учреждениях от гриппа А (Н1Н1) пациентов во время вспышки 2009 года – были выявлены признаки бактериальной инфекции [4].

В конце 2019 г. в Китае были зарегистрированы первые случаи заболевания COVID-19, вызванные новым коронавирусом тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) SARS-CoV-2. Вопрос о бактериальных осложнениях новой инфекции был актуален в самом начале пандемии [5]. В.Л. Langford и соавт. в метаанализе 2020 г. [6], включающем 3 338 пациентов с COVID-19, изучали распространённость бактериальной инфекции дыхательных путей и/или кровотока у больных с подтверждённым диагнозом COVID-19. Бактериальная сопутствующая инфекция (менее 2 суток от момента поступления в стационар)

была выявлена у 3,5% больных COVID-19 и у 14,3% пациентов была установлена вторичная бактериальная инфекция (ВБИ; более 2 суток с момента поступления в стационар). Более 70% больных, госпитализированных с COVID-19 в 2020 г., получали антибиотикотерапию [6].

W.H. Chong и соавт. в метаанализе 2021 г. [7] изучали распространённость ВБИ и грибковой инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19: частота возникновения составила 16% (580 случаев на 3 633 пациента). Только для 9 из 49 включённых в обзор исследований имелись данные о возбудителях. Наиболее часто встречающимися бактериальными агентами, идентифицированными в культурах образцов из дыхательных путей, сообщающих о типе и частоте ВБИ, были *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella species*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Stenotrophomonas maltophilia*. От 60 до 100% пациентов по данным исследований получали антибактериальные препараты [7].

В связи с трудностями, возникающими при дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной пневмонии в условиях реальной клинической практики, а также сложностями забора респираторных образцов у пациентов, находящихся в карантинных условиях, истинная распространённость бактериальной сопутствующей и вторичной инфекции у больных COVID-19, по мнению J.M. Farrell и соавт., может быть выше [3].

Как и в случае с гриппом, ВБИ могут

влиять на прогноз пациентов с COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании, включающем первых пациентов г. Ухань (Китай), F. Zhou и соавт. [8] обнаружили, что бактериальные инфекции (бактериемия и пневмония) были более распространены случаях COVID-19 с ЛИ по сравнению с выздоровевшими пациентами: 28/191 (15%) пациентов имели бактериальную инфекцию с положительным результатом посева. Количество ЛИ составило – 27 человек. В половине наступивших ЛИ (27/54) была выявлена бактериальная инфекция, в то время как среди выздоровевших пациентов она наблюдалась только в 1 случае (1/137) [8]. Аналогичные закономерности высокой заболеваемости ВБИ среди умерших пациентов были зарегистрированы и в более поздних работах [9, 10].

Исследования последних лет показали, что, независимо от типа респираторного вируса, основным механизмом, способствующим развитию ВБИ, является избыточная продукция интерферона и неконтролируемое воспаление [1]. Генетически модифицированные мыши, дефицитные по рецепторам интерферона типа I, были более устойчивы к развитию ОРДС, бактериальной пневмонии или сепсиса по сравнению с нормальными мышами [11–13]. Таким образом, снижение риска развития и тяжести цитокинового шторма, характерного осложнения новой инфекции, может привести к снижению риска развития не только ОРДС, но и бактериальной суперинфекции. Однако, применяемые для профилактики и лечения цитокинового шторма при COVID-19, противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как тоцилизумаб, сарилумаб и другие, могут вызывать инфекционные осложнения вследствие иммуносупрессии.

У пациентов с ревматоидным артритом на предрегистрационном и последующих этапах клинических исследований тоцилизумаба, наиболее частой нежелательной реакцией была инфекция верхних дыхательных путей [14–16]. Частота возникновения серьёзных инфекций на фоне терапии другим антагонистом интерлейкина-6 сарилумабом также в исследовании пациентов с ревматоидным артритом была сопоставима с частотой осложнений на фоне терапии тоцилизумабом, что позволяет сделать вывод о класс-специфичности указанной нежелательной реакции [17].

A.I. Rutherford и соавт. [18] изучали частоту возникновения серьёзных инфекций среди ГИБП, используемых для лечения ревматоидного артрита, используя данные из Британского регистра

биологических препаратов (British Biologics Register) для лечения ревматоидного артрита. В перспективное наблюдательное когортное исследование было включено 19 282 пациента. Частота серьёзных инфекций составила 5,51 случая на 100 пациенто-лет и, в сравнении с ингибитором фактора некроза опухоли альфа этанерцептом, тоцилизумаб имел более высокий риск развития серьёзных инфекций (отношение рисков (ОР)=1,22; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,47)). Смертность в течение 30-ти дней в результате серьёзных инфекций у пациентов с ревматоидным артритом, получавших атицитокиновую терапию, составила 10,4% (95% ДИ 9,2–11,6%) [18]. Учитывая механизм действия препаратов и данные, полученные в исследованиях пациентов с ревматоидным артритом, у больных COVID-19 ВБИ могут быть связаны с терапией ГИБП и влиять на прогноз COVID-19.

ЦЕЛЬ. Проследить наличие и степень выраженности связи между применением противовоспалительных ГИБП и развитием ВБИ у больных COVID-19 для оценки безопасности биологической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование «случай-контроль» методом подбора пар. Для анализа отбирались медицинские карты пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница № 3» г. Волжского Волгоградской области с подтверждённым методом ПЦР или предположительным диагнозом COVID-19 в периоды максимальной загруженности стационара: в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года и марте, сентябре и ноябре 2022 года и находящихся на стационарном лечении не менее 5 суток (1 296 пациентов). В качестве «случаев» отбирали пациентов, у которых признаки бактериальной инфекции (лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл и/или описание вирусно-бактериальной пневмонии по данным аутопсии) появлялись спустя более 48 ч с момента поступления в стационар. В качестве «контроля» отбирались пациенты, у которых на протяжении всей госпитализации уровень лейкоцитов составлял $< 11 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл, а в медицинской карте отсутствовало описание клинических признаков бактериальной инфекции. Для каждого пациента с признаками ВБИ («случай») подбирали пару в соотношении 1:1 среди пациентов без признаков бактериальной инфекции («контроль»), совпадающую со «случаем» по полу,

возрасту (± 2 года), степени поражения лёгких (нет / 1–2 / 3–4 степени по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии (РГ) лёгких), исходу («здоров» / «летальный исход») и наличию / отсутствию нарушений углеводного обмена (Рис. 1). При наличии нескольких «случаев» и/или «контролей», совпадающих по всем параметрам, пары подбирались генератором случайных чисел.

Среди 1 296 проанализированных медицинских карт пациентов: в 77 имелись данные о возможной бактериальной инфекции в первые 48 ч после поступления в стационар; в 73 отсутствовали данные, позволяющие подтвердить или исключить возможную бактериальную инфекцию; у 245 пациентов динамика общего анализа крови на фоне терапии системными кортикостероидами была пограничной (лейкоцитоз $11\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$). Медицинские карты этих пациентов не включались в дальнейший анализ (см. Рис. 1). В 512 медицинских картах пациентов были выявлены признаки ВБИ, появившиеся спустя 48 ч с момента поступления в стационар («случай»): лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл и/или данные аутопсии (вирусно-бактериальная пневмония). У 389 пациентов на протяжении всей госпитализации уровень лейкоцитов составлял $< 11 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл и в медицинской карте отсутствовало описание клинических признаков бактериальной инфекции («контроль»). Среди 512 «случаев» и 389 «контролей» было подобрано 275 пар, совпадающих по полу (мужской / женский), возрасту (допускалось отклонение ± 2 года для достижения необходимого объёма выборки), степени поражения лёгких (нет / 1–2 / 3–4 степени по данным КТ или РГ лёгких), исходу («здоров» / «летальный исход») и наличию / отсутствию нарушений углеводного обмена. Для всех пациентов групп «случай» и «контроль» проводился анализ листов назначений. Было выявлено назначение 6 противовоспалительных ГИБП: тоцилизумаб (Roche, Швейцария); сарилумаб (Sanofi, Франция); олокизумаб (Р-фарм, Россия); левилимаб (Биокад, Россия); нетакимаб (Биокад, Россия); секукинумаб (Novartis, Швейцария). Одним из критериев применения противовоспалительных ГИБП было отсутствие признаков бактериальной инфекции / сепсиса у пациентов перед введением препарата, что подтверждалось при анализе медицинских карт больных с признаками вторичной бактериальной инфекции.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; информированное согласие на использование и публикацию

персональной медицинской информации в научных целях, подписанное в день госпитализации; подтверждённый диагноз COVID-19; нахождение на стационарном лечении не менее 5 дней; отсутствие клинических признаков бактериальной инфекции в первые 48 ч нахождения в стационаре. Критериями не включения были: наличие клинических признаков бактериальной инфекции в первые 48 ч нахождения в стационаре (77 пациентов), отсутствие данных общего анализа крови или прокальцитонина в динамике (на 5-е и последующие сутки после назначенной фармакотерапии – 73 пациента). Критериями исключения из исследования был лейкоцитоз $11\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ в динамике (на 5-е и последующие сутки после назначенной фармакотерапии – 245 пациентов).

Продолжительность и условия проведения

Исследование выполнено в период с января 2022 по май 2024 гг. на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград).

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Проведение исследования было одобрено на заседании Локального комитета по этике ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 2021/085 от 24.12.2021). У всех пациентов в медицинской карте было получено информированное согласие на использование и публикацию персональной медицинской информации в научных целях, подписанное в день госпитализации.

Статистическая обработка

Минимальный размер выборки для исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар проводился с помощью онлайн-калькулятора¹. Статистическая мощность 95% для ожидаемого ОШ 2,0, вероятности ошибки менее 5,0% и ожидаемой доли «экспонированных» лиц среди «контролей» – 15% (1/2 от средней частоты применения ГИБП в стационаре) наблюдалась при достижении размера выборки в 272 пары, подобранных 1:1 (544 человека).

Для статистической обработки данных исследования использовались методы

¹ sampsizе.sourceforge.net. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://sampsizе.sourceforge.net/iface/s3.html>

параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США), Microsoft Excel 2010 для Windows, и статистическое программное обеспечение для эпидемиологии, разработанное Центрами по контролю и профилактике заболеваний США Epi Info™ Version 7.2². Количественные признаки (возраст, койко-день, процент поражения лёгких, данные лабораторных исследований) соответствовали нормальному распределению согласно критерию Шапиро–Уилка. Их описывали в виде среднего арифметического (M) $\pm$ стандартного отклонения (σ), а проверку статистической значимости между исследуемыми группами по данным признакам проводили с использованием t -критерия Стьюдента. Качественные признаки описывали с помощью абсолютных значений (n) и долей (%), а проверку статистической значимости между исследуемыми группами по данным признакам проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Связь между появлением признаков ВБИ и приёмом ГИБП определяли на основании ОШ и 95% ДИ. В исследовании «случай–контроль» с использованием метода подобранных пар определяли количество пар, в которых фактор риска (приём любого или конкретного ГИБП) присутствовал как в «случае», так и в «контроле» (случай+, контроль+), количество пар, в которых фактор риска присутствовал только в «случае» (случай+, контроль-), количество пар, в которых фактор риска присутствовал только в «контроле» (случай-, контроль+) и количество пар, в которых фактор риска отсутствовал (случай-, контроль-) [19]. Значимость различия между группами «случаев» и «контролей» в исследовании «случай–контроль» с помощью метода подобранных пар определяли с помощью критерия Мак-Немара. Статистически значимой считалась разница при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Среди пациентов с признаками ВБИ доля мужчин и лиц с сопутствующей гипертонической болезнью, перенесших инфаркт миокарда или инсульт, была выше по сравнению с пациентами без признаков инфекции (табл. 1).

Пациенты с признаками ВБИ дольше находились на стационарном лечении, имели больший процент поражения лёгких по данным КТ и/или РГ и чаще умирали (ОШ для ЛИ 5,64; 95% ДИ от 3,54 до 8,98). Были выявлены различия в структуре основных применяемых препаратов для лечения COVID-19. Так пациенты с признаками ВБИ реже получали противовирусные препараты, при этом

им чаще назначались системные кортикостероиды и антибиотики при поступлении в стационар. Достоверных различий в возрасте пациентов с признаками ВБИ и без – выявлено не было (см. табл. 1). Применение метода подбора пар устранило различия между группами «случай» и «контроль» по основным показателям подбора: пол, степень поражения лёгких и исход заболевания, что сопровождалось устранением статистической разницы между группами по сопутствующим заболеваниям и структуре основных применяемых препаратов (табл. 2). Однако среднее количество койко-дней и процент поражения лёгких были значимо выше в группе «случай» и после подбора пар. У пациентов с признаками ВБИ как исходно, так и после подбора пар, были выше максимальные значения уровня лейкоцитов, прокальцитонина и СРБ (табл. 1 и 2).

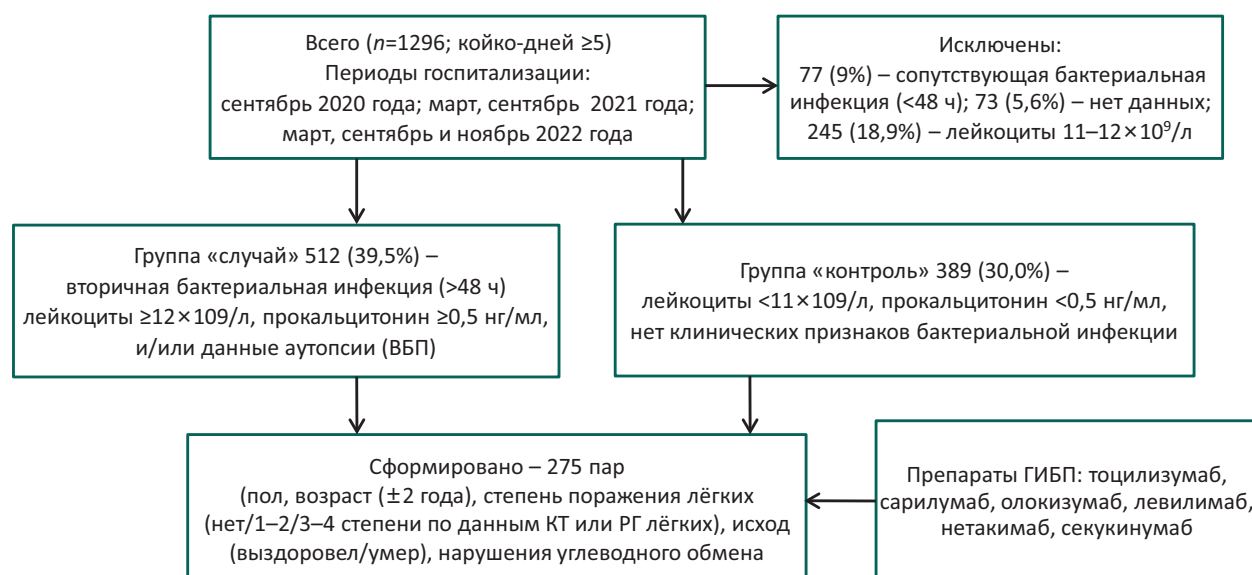
Оценка вероятности обнаружения назначения противовоспалительных ГИБП у пациентов с признаками ВБИ

Назначение хотя бы одного противовоспалительного ГИБП встречалось у 38,2% (196/512) пациентов, у которых в последующем появились признаки ВБИ (группа «случай») и у 26,2% (102/389) пациентов без признаков инфекции на протяжении всей госпитализации (группа «контроль»). Последовательно получали 2 разных противовоспалительных ГИБП 14 пациентов группы «случай» и 4 пациента группы «контроль». Среди противовоспалительных ГИБП наиболее часто назначался олокизумаб – 173/316 назначений (54,7%), левилимаб – 84/316 (26,6%), тоцилизумаб – 49/316 (15,5%). Сарилумаб получали 7 пациентов, нетакимаб – 2 и секукинумаб – 1 пациент (табл. 3).

В связи с высокой частотой появления признаков ВБИ у пациентов, госпитализированных с COVID-19, только для 53,7% «случаев» удалось подобрать пару «контроль», идентичную по полу, возрасту (± 2 года), степени тяжести и исходу COVID-19, наличию или отсутствию нарушений углеводного обмена. Наибольшее количество «случаев», для которых не удалось подобрать пару, были отмечены среди самых молодых или самых пожилых пациентов. Для пациентов, получавших нетакимаб и секукинумаб, не удалось подобрать пару, а частота назначения сарилумаба была крайне низкой для расчёта ОШ (табл. 4).

Вероятность обнаружения назначения любого противовоспалительного ГИБП и левилимаба был значимо выше у пациентов с признаками ВБИ как в классическом исследовании «случай–контроль» (табл. 3), так и в исследовании «случай–контроль» методом подбора пар (табл. 4).

² Epi Info™. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>

**Рисунок 1 – Дизайн исследования**

Примечание: ВБП – вирусно-бактериальная пневмония; КТ – компьютерная томография; РГ – рентгенография;
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Таблица 1 – Исходная характеристика пациентов

Показатель	«случай» n=512	«контроль» n=389	p
Признаки бактериальной инфекции	есть	нет	
Мужчины / Женщины, n (%)	211/301 (41,2/58,8)	120/269 (30,8/69,2)	0,002
Средний возраст, лет, M±σ	65,5±14,6	64,7±15,9	0,432
Койко-день, M±σ	15,3±7,5	12,1±5,6	<0,001
Процент поражения лёгких, M±σ	44,8±23,1	29,5±23,5	<0,001
Поражение лёгких нет / КТ(РГ)1-2 / КТ(РГ)3-4, n (%)	35/253/224 (6,8/49,4/43,8)	93/224/72 (23,9/57,6/18,5)	<0,001
Выздоровел / умер, n (%)	378/134 (73,8/26,2)	366/23 (94,1/5,9)	<0,001
Гипертоническая болезнь, n (%)	366 (71,5)	252 (64,8)	0,032
Фибрилляция предсердий, n (%)	74 (14,5)	43 (11,1)	0,133
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	55 (10,7)	25 (6,4)	0,025
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	22 (4,3)	20 (5,1)	0,552
Нарушения углеводного обмена, n (%)	166 (32,4)	114 (29,3)	0,317
Лейкоциты* 10 ⁹ /л, M±σ	17,0±6,2	8,3±1,8	<0,001
Прокальцитонин*, нг/мл, M±σ	2,1±8,2	0,2±0,2	<0,001
СРБ* мг/мл, M±σ	164,2±162,3	76,4±111,8	<0,001
Противовирусные препараты, n (%)	201 (39,3)	220 (56,6)	<0,001
Системные кортикостероиды, n (%)	478 (93,4)	337 (86,6)	<0,001
Антикоагулянты, n (%)	501 (97,9)	376 (96,7)	0,271
Антибиотики при поступлении, n (%)	307 (59,9)	172 (44,2)	<0,001

Примечание: * – максимальное значение в медицинской карте за период госпитализации, p – критерий Стьюдента для количественных признаков, критерий χ^2 Пирсона для качественных признаков; M – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; КТ – компьютерная томография; РГ – рентгенография лёгких; СРБ – С-реактивный белок. Значения p < 0,05 выделены полужирным шрифтом.

Таблица 2 – Исходная характеристика подобранных пар пациентов

Показатель	«случай» (n=275)	«контроль» (n=275)	p
Признаки бактериальной инфекции	есть	нет	
Мужчины/Женщины, n (%)	91/184 (33,1/66,9)	91/184 (33,1/66,9)	1,000
Средний возраст, лет, M±σ	66,3±13,9	66,2±13,9	0,898
Койко-день, M±σ	16,0±7,1	12,4±5,5	<0,001
Процент поражения лёгких, M±σ	39,1±21,6	35,0±21,9	0,035
Поражение лёгких нет / КТ(РГ)1-2 / КТ(РГ)3-4, n (%)	19/184/72 (6,9/66,9/26,2)	19/184/72 (6,9/66,9/26,2)	1,000
Выздоровел/умер, n (%)	253/22 (92,0/8,0)	253/22 (92,0/8,0)	1,000
Гипертоническая болезнь, n (%)	199 (72,4)	180 (65,5)	0,079
Фибрилляция предсердий, n (%)	37 (13,5)	32 (11,6)	0,520
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	23 (8,4)	20 (7,3)	0,634
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	9 (3,3)	17 (6,2)	0,108
Нарушения углеводного обмена, n (%)	77 (28,0)	77 (28,0)	1,000
Лейкоциты* 10 ⁹ /л, M±σ	16,6±5,8	8,4±1,8	<0,001
Прокальцитонин*, нг/мл, M±σ	1,5±4,9	0,2±0,2	0,006
СРБ* мг/мл, M±σ	148,3±151,5	82,1±109,6	<0,001
Противовирусные препараты, n (%)	117 (42,5)	138 (50,2)	0,073
Системные кортикостероиды, n (%)	257 (93,5)	252 (91,6)	0,417
Антикоагулянты, n (%)	272 (98,9)	268 (97,6)	0,202
Антибиотики при поступлении (%)	142 (51,6)	122 (44,4)	0,088

Примечание: * – максимальное значение в медицинской карте за период госпитализации; p – критерий Стьюдента для количественных признаков, критерий χ^2 Пирсона для качественных признаков; M – среднее арифметическое; σ – стандартное отклонение; КТ – компьютерная томография; РГ – рентгенография лёгких; СРБ – С-реактивный белок. Значения p < 0,05 выделены полужирным шрифтом.

Таблица 3 – Вероятность обнаружения назначения противовоспалительных генно-инженерных противовоспалительных препаратов у пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекции

Фактор риска	«случай» (n=512)		«контроль» (n=389)		ОШ	95% ДИ		p
	+	–	+	–				
Любой ГИБП	196	316	102	287	1,75	1,31	2,33	<0,001
Тоцилизумаб	33	479	16	373	1,61	0,87	2,96	0,126
Сарилумаб	6	506	1	388	4,60	0,55	38,37	0,121
Олокизумаб	107	406	66	323	1,29	0,92	1,81	0,142
Левелимаб	61	451	23	365	2,15	1,30	3,54	0,002
Нетакимаб	2	510	0	389	–	–	–	–
Секукинумаб	1	511	0	389	–	–	–	–

Примечание: p – критерий χ^2 Пирсона; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Значения ОШ и p при уровне значимости < 0,05 (выделены полужирным шрифтом).

Таблица 4 – Вероятность обнаружения назначения противовоспалительных генно-инженерных противовоспалительных препаратов у пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекции (метод подбора пар)

Фактор риска	Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (–) фактору риска				ОШ	95% ДИ		p
	«случай»	+	–	«контроль»				
«случай»	+	–	+	–	ОШ	95% ДИ	p	
«контроль»	+	–	+	–				
Любой ГИБП	45	65	27	138	2,41	1,54	3,77	<0,001
Тоцилизумаб	2	14	8	251	1,75	0,73	4,17	0,201
Сарилумаб	0	2	1	272	–	–	–	–
Олокизумаб	22	41	32	180	1,28	0,81	2,03	0,292
Левелимаб	2	31	9	233	3,44	1,64	7,23	<0,001

Примечание: p – критерий Мак-Немара; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Значения ОШ и p при уровне значимости < 0,05 (выделены полужирным шрифтом).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что для COVID-19 по сравнению с вирусом гриппа, характерна более низкая частота бактериальных осложнений, широкое применение иммуносупрессоров для борьбы с цитокиновым штормом, ассоциировано с более высоким риском возникновения вторичных бактериальных осложнений, как показывает наше исследование и ряд других [20–22]. В ретроспективном одноцентровом когортном исследовании 2020 г. [20] с подбором групп в соотношении 2:1 (74 пациента получали тоцилизумаб, 148 – стандартную терапию) применение тоцилизумаба у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 было ассоциировано с меньшей летальностью, но с большей длительностью госпитализации. Увеличение сроков госпитализации R. Rossotti и соавт. связывают, в том числе, и с развитием инфекционных осложнений, которые наблюдались у 32,4% пациентов, получающих тоцилизумаб [20]. B. Minihan и соавт. [21] на основании ретроспективного анализа медицинских карт больных, госпитализированных с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19, пришли к выводу о том, что серьёзные бактериальные и грибковые инфекции возникали среди 41 пациента, получивших тоцилизумаб, по сравнению с 33 пациентами, получавшими стандартную терапию (ОШ=2,67; 95% ДИ 1,04-6,86; $p=0,042$). V. Moreno-Torres и соавт. [22] изучали распространённость и факторы риска возникновения бактериальных инфекций у 1594 госпитализированных больных COVID-19. Пациенты с бактериальной инфекцией (135/1594) чаще получали тоцилизумаб по сравнению с пациентами без признаков бактериальной инфекции (40% против 16,9%, $p < 0,001$) [21]. Не во всех исследованиях, посвящённых изучению бактериальных инфекций у больных COVID-19, описана методика диагностики этих осложнений. Однако в исследовании V. Moreno-Torres и соавт. [21], как и в нашем исследовании, указано, что у лиц, у которых невозможно было провести бактериологическое исследование, критериями для подтверждения бактериальной инфекции являлись нейтрофильный лейкоцитоз и повышение уровня прокальцитонина.

Не во всех исследованиях выявлена достоверная связь применения тоцилизумаба и бактериальных осложнений. Так в ретроспективном когортном исследовании с подобранными группами 1:1 (59 пациентов получали терапию тоцилизумабом), не было выявлено достоверных различий в частоте развития ВБИ и грибковых инфекций [23]. В нашем исследовании несмотря на то, что применение любого ГИБП достоверно чаще встречалось у пациентов с признаками ВБИ для тоцилизумаба, данная тенденция не достигла уровня достоверности (см. табл. 3 и 4).

Тоцилизумаб – первый представитель ГИБП блокаторов рецептора интерлейкина-6, вместе с биосимиляром сарилумабом входит в международные рекомендации по ведению больных COVID-19 [24]. Большинство данных об эффективности и безопасности противовоспалительных ГИБП получено именно для тоцилизумаба [20–24]. В 2020 году два отечественных биосимиляра олокизумаб и левилимаб были разрешены для применения на территории РФ и стали использоваться в качестве альтернативы тоцилизумаба. Именно эти два ГИБП наиболее часто применялись в изучаемом нами стационаре, однако достоверная связь между развитием ВБИ и применением ГИБП была выявлена только для левилимаба. Мишенью действия олокизумаба является непосредственно интерлейкин-6, избыток которого циркулирует в плазме крови при развитии «цитокинового шторма», в то время как левилимаб, аналогично тоцилизумабу и сарилумабу, блокирует рецепторы интерлейкина-6 на иммунокомпетентных клетках. Возможно, различие в механизме действия олокизумаба по сравнению с другими антицитокиновыми препаратами, а именно – блокада избытка свободно циркулирующего интерлейкина-6, а не его рецептора на иммунокомпетентных клетках, обуславливает более низкую частоту развития бактериальных осложнений вследствие иммуносупрессивной терапии. Данный факт требует дальнейшего изучения не только у пациентов с COVID-19, но и у пациентов с ревматоидным артритом и другими системными воспалительными заболеваниями соединительной ткани.

Ограничения исследования

Основное ограничение нашего исследования является общим для всех анализов типа «случай-контроль» по сравнению с рандомизированными контролируемыми испытаниями: хотя выбор подходящей контрольной группы кажется эффективным, полностью исключить вероятность систематической ошибки отбора нельзя. Ретроспективный характер исследования также снижает достоверность наблюдений, а выявление ВБИ основывается преимущественно на клинических данных, а не данных бактериологического исследования. Большинство пациентов при поступлении в стационар получали эмпирическую антибактериальную терапию, в результате чего бактериологическое исследование не проводилось или результаты были неинформативны, а показатели уровней прокальцитонина могли быть занижены на фоне терапии иммуносупрессорами, как это было показано в исследовании E.J. Kooistra и соавт. [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение любого противовоспалительного ГИБП было ассоциировано с появлением признаков

ВБИ (ОШ=2,41; 95% ДИ от 1,54 до 3,77; $p < 0,001$): для левилимаба ОШ=3,44 (95% ДИ от 1,64 до 7,23; $p < 0,001$), для тоцилизумаба – ОШ=1,75 (95% ДИ от 0,73 до 4,17; $p=0,201$), для олокизумаба – ОШ=1,28 (95% ДИ от 0,81 до 2,03; $p=0,292$). Среди трёх препаратов (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб), по данным проведённого

исследования, наибольшей безопасностью в отношении появления признаков ВБИ обладает отечественный препарат олокизумаб. Стоит отметить, что, несмотря на вышесказанное, требуется дальнейшее изучение рисков развития бактериальных осложнений у пациентов с COVID-19 на фоне применения противовоспалительных ГИБП.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.И. Петров – разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение текста статьи; А.Ю. Рязанова – обработка данных, написание текста статьи и окончательное утверждение статьи; Н.С. Токарева – сбор материала, обработка данных и окончательное утверждение текста статьи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Егоров А.Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях // *Microbiology Independent Research Journal*. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 1–11. DOI: 10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11
- Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness // *J Infect Dis*. – 2008. – Vol. 198, No. 7. – P. 962–970. DOI: 10.1086/591708
- Farrell J.M., Zhao C.Y., Tarquinio K.M., Brown S.P. Causes and Consequences of COVID-19-Associated Bacterial Infections // *Front Microbiol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 682571. DOI: 10.3389/fmicb.2021.682571
- Chiang Yeo C., Teo J., Clarke S.C., Morris D.E., Cleary D.W. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics // *FrontMicrobiol*. – 2012. – Vol. 8. – P. 1041. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041
- Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., Soltani A., Aljanabi H.A.A., Jeda A.S., Dashtbin S., Jalalifar S., Mohammadzadeh R., Teimoori A., Tari K., Salari M., Ghiasvand S., Kazemi S., Yousefimashouf R., Keyvani H., Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2 // *IUBMB Life*. – 2020. – Vol. 72, No. 10. – P. 2097–2111. DOI: 10.1002/iub.2356
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect*. – 2020. – Vol. 26, No. 12. – P. 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
- Chong W.H., Saha B.K., Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia // *Infection*. – 2021. – Vol. 49, No. 4. – P. 591–605. DOI: 10.1007/s15010-021-01602-z
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H., Zhou J., Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up // *J Infect*. – 2020. – Vol. 80, No. 6. – P. 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
- Ferrando C., Mellado-Artigas R., Gea A., Arruti E., Aldecoa C., Bordell A., Adalia R., Zattera L., Ramasco F., Monedero P., Maseda E., Martínez A., Tamayo G., Mercadal J., Muñoz G., Jacas A., Ángeles G., Castro P., Hernández-Tejero M., Fernandez J., Gómez-Rojo M., Candela Á., Ripollés J., Nieto A., Bassas E., Deiros C., Margarit A., Redondo F.J., Martín A., García N., Casas P., Morcillo C., Hernández-Sanz M.L.; de la Red de UCI Española para COVID-19. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study // *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. – 2020. – Vol. 67, No. 8. – P. 425–437. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.redar.2020.07.003
- Dejager L., Vandevyver S., Ballegeer M., Van Wouterghem E., An L.L., Riggs J., Kolbeck R., Libert C. Pharmacological inhibition of type I interferon signaling protects mice against lethal sepsis // *J Infect Dis*. – 2014. – Vol. 209, No. 6. – P. 960–970. DOI: 10.1093/infdis/jit600
- Li W., Moltedo B., Moran T.M. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of gammadelta T cells // *J Virol*. – 2012. – Vol. 86, No. 22. – P. 12304–12312. DOI: 10.1128/JVI.01269-12
- Shahangian A., Chow E.K., Tian X., Kang J.R., Ghaffari A., Liu S.Y., Belperio J.A., Cheng G., Deng J.C. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice // *J Clin Invest*. – 2009. – Vol. 119, No. 7. – P. 1910–1920. DOI: 10.1172/JCI35412
- Петров В.И., Рязанова А.Ю., Некрасов Д.А., Свинухов В.И., Привальцева Н.С. Вопросы

- безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 34–47. DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47
15. Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A., Vernon E., Isaacs J.D., van Vollenhoven R.F. Integrated safety in tocilizumab clinical trials // *Arthritis Res Ther.* – 2011. – Vol. 13, No. 5. – P. R141. DOI: 10.1186/ar3455
 16. Saki A., Rajaei E., Rahim F. Safety and efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis of clinical trial studies // *Reumatologia/Rheumatology.* – 2021. – Vol. 59, No. 3. – P. 169–179. DOI: 10.5114/reum.2021.107026
 17. Choy E., Freemantle N., Proudfoot C., Chen C.I., Pollissard L., Kuznik A., Van Hoogstraten H., Mangan E., Carita P., Huynh T.M. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses // *RMD Open.* – 2019. – No. 5. – P. e000798. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000798
 18. Rutherford A.I., Subesinghe S., Hyrich K.L., Galloway J.B. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the british society for rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77, No. 6. – P. 905–910. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212825
 19. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «Случай-контроль» в здравоохранении // *Наука и здравоохранение.* – 2015. – Т. 4. – С. 5–17.
 20. Rossotti R., Travi G., Ughi N., Corradin M., Baiguera C., Fumagalli R., Bottiroli M., Mondino M., Merli M., Bellone A., Basile A., Ruggeri R., Colombo F., Moreno M., Pastori S., Perno C.F., Tarsia P., Epis O.M., Puoti M.; Niguarda COVID-19 Working Group. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81, No. 4. – P. e11–e17. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.07.008
 21. Minihan B., McAuliffe E., Powell J., Wong S.L., Wilkie K., Murphy C., Maher A., Power L., O'Connell N.H., Dunne C.P. Association between tocilizumab treatment of hyperinflammatory patients with COVID-19 in a critical care setting and elevated incidence of hospital-acquired bacterial and invasive fungal infections // *J Hosp Infect.* – 2022. – Vol. 126. – P. 29–36. DOI: 10.1016/j.jhin.2022.04.007.
 22. Moreno-Torres V., de Mendoza C., de la Fuente S., Sánchez E., Martínez-Urbistondo M., Herráiz J., Gutiérrez A., Gutiérrez Á., Hernández C., Callejas A., Maínez C., Royuela A., Cuervas-Mons V.; Puerta de Hierro COVID-19 working group. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 // *Intern Emerg Med.* – 2022. – Vol. 17, No. 2. – P. 431–438. DOI: 10.1007/s11739-021-02824-7
 23. Moore J.L., Stroever S.J., Rondain P.E., Scatena R.N. Incidence of Secondary Bacterial Infections Following Utilization of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19 – A Matched Retrospective Cohort Study // *J Glob Infect Dis.* – 2021. – Vol. 13, No. 2. – P. 67–71. DOI: 10.4103/jgid.jgid_358_20
 24. Agarwal A., Hunt B., Stegemann M., Rochweg B., Lamontagne F., Siemieniuk R.A., Agoritsas T., Askie L., Lytvyn L., Leo Y.S., Macdonald H., Zeng L., Alhadyan A., Muna A., Amin W., da Silva A.R.A., Aryal D., Barragan F.A.J., Bausch F.J., Burhan E., Calfee C.S., Cecconi M., Chacko B., Chanda D., Dat V.Q., De Sutter A., Du B., Freedman S., Geduld H., Gee P., Haider M., Gotte M., Harley N., Hashimi M., Hui D., Ismail M., Jehan F., Kabra S.K., Kanda S., Kim Y.J., Kissoon N., Krishna S., Kuppalli K., Kwizera A., Lado Castro-Rial M., Lisboa T., Lodha R., Mahaka I., Manai H., Mendelson M., Migliori G.B., Mino G., Nsutebu E., Peter J., Preller J., Pshenichnaya N., Qadir N., Ranganathan S.S., Relan P., Rylance J., Sabzwari S., Sarin R., Shankar-Hari M., Sharland M., Shen Y., Souza J.P., Swanstrom R., Tshokey T., Ugarte S., Uyeki T., Evangelina V.C., Venkatapuram S., Vuyiseka D., Wijewickrama A., Tran L., Zeraatkar D., Bartoszko J.J., Ge L., Brignardello-Petersen R., Owen A., Guyatt G., Diaz J., Kawano-Dourado L., Jacobs M., Vandvik P.O. A living WHO guideline on drugs for COVID-19 // *BMJ.* – 2022. – Vol. 377. – P. o1045. DOI: 10.1136/bmj.o1045
 25. Kooistra E.J., van Berkel M., van Kempen N.F., van Latum C.R.M., Bruse N., Frenzel T., van den Berg M.J.W., Schouten J.A., Kox M., Pickkers P. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients // *Crit Care.* – 2021. – Vol. 25, No. 1. – P. 281. DOI: 10.1186/s13054-021-03717-z

АВТОРЫ

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Рязанова Анастасия Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4778-5015. E-mail: nastasyakus@mail.ru

Токарева Наталья Сергеевна – ассистент, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID: 0000-0002-2578-6228 E-mail: nata5847@yandex.ru