

ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19 ДО ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА

Теренин М.А., Романова Е.В.

УЗ «6-я городская клиническая больница», г. Минск

Ключевые слова: тоцилизумаб, COVID-19, тяжелое течение, интерлейкин-6, индекс коморбидности Чарлсона.

Резюме: ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов (n=100) с тяжелым течением COVID-19, получивших Тоцилизумаб, позволил выявить определенные различия в лабораторных показателях у пациентов с различным исходом заболевания.

Resume: a retrospective analysis of the medical records of patients (n = 100) with severe COVID-19 who received Tocilizumab revealed certain differences in laboratory parameters in patients with different outcomes of the disease.

Актуальность. С начала пандемии новой коронавирусной инфекции выпущено большое количество информации, в том числе крупное рандомизированное исследование RECOVERY, о применении моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [1-5]. Однако сохраняется недостаточное количество информации, которые могли бы помочь врачу-клиницисту спрогнозировать исход заболевания и вовремя изменить тактику лечения у этой категории пациентов, получивших данное лекарственное средство (ЛС).

Цель: поиск закономерностей, которые помогут врачу спрогнозировать исход заболевания у пациентов с тяжелым течением COVID-19, получивших Тоцилизумаб.

Задачи: 1. Оценить влияние сопутствующей патологии и возрастных характеристик пациентов с тяжелой формой COVID-19 на исход заболевания; 2. Проанализировать влияния на исход заболевания сроков оказания медицинской помощи данной категории пациентов по основным временным точкам (срок госпитализации, срок перевода в ОИТР и др.); 3. Оценить влияние на исход заболевания сроков применения и суммарной дозы Тоцилизумаба; 4. Выявить закономерности изменения лабораторных показателей до применения Тоцилизумаба.

Материал и методы. Ретроспективно были проанализированы медицинские карты стационарных пациентов (n=100) с тяжелым течением COVID-19, получивших Тоцилизумаб в период с 3 мая 2020 года по 15 июня 2021 года. Все пациенты проходили лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) УЗ «6 ГКБ» г. Минска.

В исследуемую группу попали пациенты со следующими критериями включения:

- возраст старше 18 лет;
- отсутствие беременности;
- информированное согласие пациента на применение экспериментального лечения (Тоцилизумаба);

- 1) подтвержденный диагноз COVID-19 (обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки методом ПЦР, специфического антигена, специфических антител и типичной КТ картины лёгких);
- 2) прогрессирование дыхательной недостаточности (ДН) у пациента с COVID-19, требующее лечения в ОИТР, на фоне стандартной патогенетической терапии;
- 3) клинико-лабораторные признаки развития цитокинового шторма (быстрое нарастание ДН, резкий подъем температуры тела, повышенный уровень ИЛ-6, быстрое повышение С-реактивного белка (СРБ) в 3-4 раза по сравнению с исходным уровнем);
- 4) отсутствие признаков бактериальной инфекции (отхождение гнойной мокроты, лейкоцитарный сдвиг влево, увеличение концентрации прокальцитонина);
- 5) день заболевания (до 16 дня с момента появления первых симптомов);
- 6) отсутствие злокачественного онкологического процесса;
- 7) отсутствие иммуносупрессивных состояний (ВИЧ-инфекция, реципиент органов и тканей и др.).

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания (группа I (n=57) – выжившие, группа II (n=43) – умершие). Оценка лабораторных показателей проводилась до использования Тоцилизумаба. Конечной точкой исследования была выписка пациента из стационара или летальный исход.

Пациенты получали Тоцилизумаб («Актемра», Roche) в виде внутривенной инфузии в дозировке (4-8 мг/кг, но не более 800 мг) и согласно показаниям, рекомендованные в нормативно-правовых документах Министерства Здравоохранения Республики Беларусь по лечению пациентов с COVID-19.

Все пациенты получали глюкокортикостероиды (ГКС) и антикоагулянты в рекомендованных дозировках.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10.0) и IBM SPSS Statistics (версия 23.0). Данные для количественных показателей представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни (при сравнении двух групп). Оценка предиктивной способности показателей производилась с помощью ROC-анализа. Различия между группами считались достоверными при величине $p < 0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов (Me [IQR]) – 59 [52; 68] года, среди них мужчин – 54% (таблица 1).

Табл. 1. Демографические показатели и структура основной сопутствующей патологии пациентов с тяжелой формой COVID-19, получивших Тоцилизумаб.

Показатели	Группа I (n=57)	Группа II (n=43)	Все (n=100)
Возраст, лет; Me [IQR]	56[48;61]	67 [58; 71]	59 [52; 68]
Мужчины, n (%)	35 (61,4)	19 (44,19)	54 (54)
ИКЧ, баллы; Me [IQR]	2[1;3]	3 [2; 5]	2 [1; 3.5]
Сахарный диабет, n (%)	15 (26,32)	19 (40,42)	34 (34)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²), n (%)	16 (28,07)	21 (48,83)	37 (37)

Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	-	-	-
- Артериальная гипертензия	35 (61,4)	37 (86,05)	72 (72)
- Коронарная болезнь сердца	4 (7,02)	3(6,9)	7 (7)
- ОНМК в анамнезе	0 (0)	1(2,3)	1 (1)
- Фибрилляция предсердий	2 (3,5)	2 (4,6)	4 (4)
Бронхиальная астма, n (%)	3 (5,3)	1 (2,3)	4 (4)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Статистически значимо пациенты в группе II были старше (67 [58; 71] лет), чем в группе I – 56 [48; 61] лет ($U=658,5$ и $p=0,00005$ при $n_1=57$ и $n_2=43$). Достоверных различий по полу между группами выявлено не было ($U= 1014,5$ и $p=0,142$). Индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ) был достоверно выше в группе II (3 [2; 5] балла), чем в группе I – 2 [1; 3] балла ($U=523,5$ и $p=0,000000$ при $n_1=57$ и $n_2=43$).

При проведении ROC-анализа было установлено, что пороговое значение возраста в точке cut-off равно 60,5 лет. При возрасте, ниже либо равном данному, прогнозировалась низкая вероятность летального исхода после введения Тоцилизумаба. Чувствительность и специфичность метода составили 65,1% и 71,9% соответственно (рисунок 1).

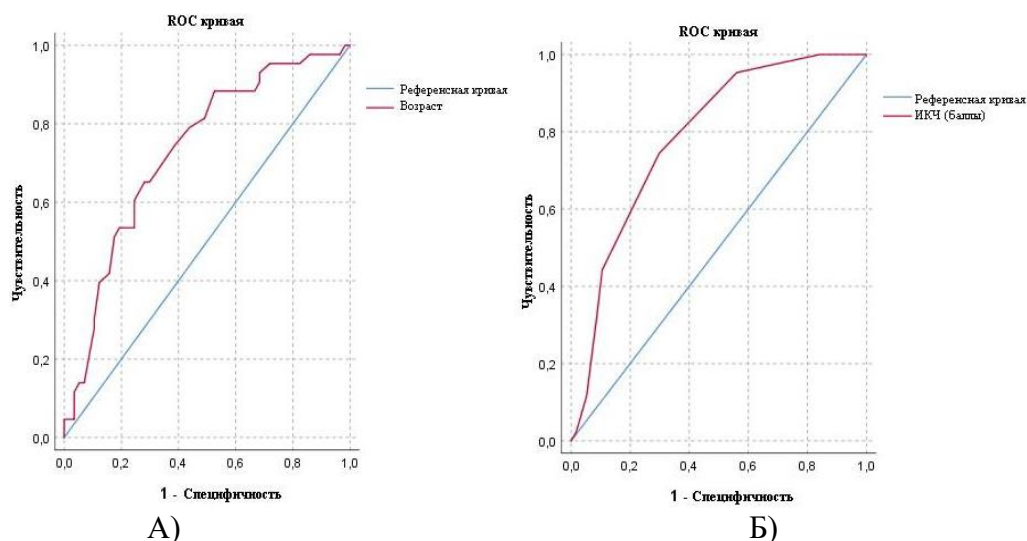


Рис. 1 – ROC-кривая предиктивной силы возраста (А) и ИКЧ (Б) пациентов с тяжелой формой COVID-19 до инфузии Тоцилизумаба.

Для ИКЧ значение в точке cut-off составило 2,5 балла. При ИКЧ, меньше либо равном 2,5 баллам, пациенты относились к группе низкого риска летального исхода (чувствительность 74,4%, специфичность 70,2%).

Статистической значимой разницы между ключевыми временными точками оказания медицинской помощи данной категории пациентов и исходом заболевания выявлено не было (таблица 2).

Табл. 2. Ключевые временные точки оказания медицинской помощи пациентам с тяжелой формой COVID-19.

Показатели	Группа I (n=57) Me [IQR]	Группа II (n=43) Me [IQR]	U	p
Сутки болезни, когда поступил в стационар Неизвестно (n, %)	5 [4; 7] 6 (10,5)	5 [4; 6] 6 (13,96)	797,5	0,2184
Сутки болезни, когда вводился Тоцилизумаб Неизвестно (n, %)	10 [9;11] 6 (10,5)	10 [9; 12] 6 (13,96)	838	0,3767
Сутки болезни, когда поступил в ОИТР Неизвестно (n, %)	10 [9;11] 6 (10,5)	10 [9; 14] 6 (13,96)	862	0,4955
Сутки пребывания в ОИТР	10 [7; 22]	13 [8; 20]	1175	0,7289
Сутки болезни, когда достигнута конечная точка Неизвестно (n, %)	37 [28; 54] 6 (10,5)	25 [16; 33] 6 (13,96)	404,5	0,00002

Примечание: сутки болезни отсчитывались с момента появления первых симптомов заболевания.

У 12 пациентов (12%) не удалось выяснить точные сроки начала заболевания на различных этапах оказания медицинской помощи. Полученная суммарная доза ЛС (400 [400; 800] мг) статистически не отличалась в группах I и II ($U=1123$ и $p=0,4793$ при $n_1=57$ и $n_2=43$). В основном, введение Тоцилизумаба происходило в ОИТР (77%).

Уровень ИЛ-6 в крови у пациентов, до введения Тоцилизумаба, в группе I (65,6 [28,8; 112] пг/мл) оказался достоверно ниже, чем в группе II – 115 [50,4; 212] пг/мл ($U=594,5$ и $p=0,007$ при $n_1=50$ и $n_2=36$), что свидетельствует о более выраженной гипериммунной фазе COVID-19 в данной группе. Не всем пациентам (14%) удалось определить концентрацию ИЛ-6 по техническим причинам (отсутствие реагента в лаборатории стационара). При уровне ИЛ-6 менее 101 пг/мл пациенты относились к группе низкого риска летального исхода (чувствительность 58,3%, специфичность 74%) (рисунок 2).

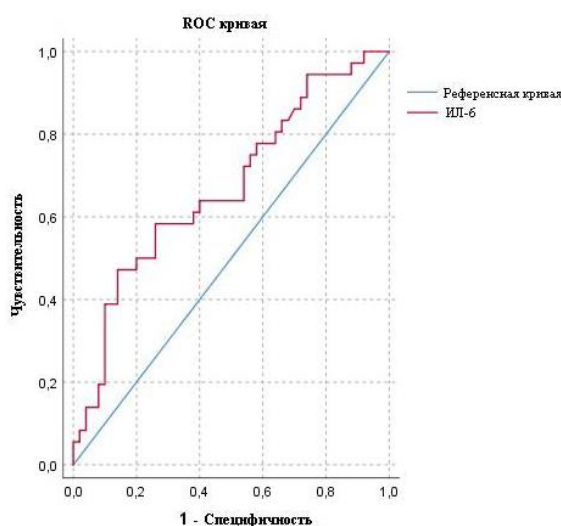


Рис. 2 – ROC-кривая предиктивной силы ИЛ-6 у пациентов с тяжелой формой COVID-19 до инфузии Тоцилизумаба.

У пациентов группы II, до применения ингибитора рецептора ИЛ-6, определялся более низкий уровень альбумина в крови (31,3 [28; 34] г/л), по сравнению с группой I (33 [31; 36] г/л) ($U=551$ и $p=0,028$ при $n_1=47$ и $n_2=33$). При уровне альбумина более 30,5 г/л пациенты относились к группе низкого риска летального исхода (чувствительность 76,6%, специфичность 48,5%) (рисунок 3А).

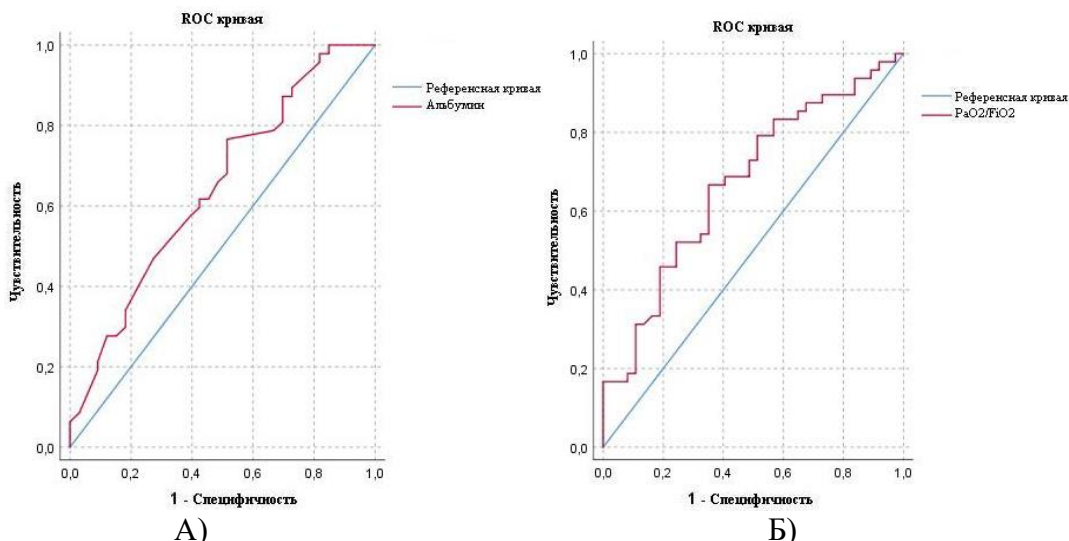


Рис. 3 – ROC-кривая предиктивной силы альбумина в крови (А) и респираторного индекса (Б) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 до инфузии Тоцилизумаба.

На момент введения Тоцилизумаба, респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) у пациентов группы II был ниже (125,5 [101;149] мм рт ст), чем у пациентов группы I (150,9 [125;179,4] мм рт ст), что указывает на более обширный процесс поражения легочной ткани ($U=590,5$ и $p=0,0079$ при $n_1=48$ и $n_2=37$). Пороговое значение РИ в точке cut-off равно 125,5 мм рт ст. При PaO_2/FiO_2 , выше либо равном данному, прогнозировалась низкая вероятность летального исхода (чувствительность 72,9%, специфичность 51,4%) (рисунок 3Б).

Выводы: 1. Среди пациентов в возрасте до 60,5 лет и с ИКЧ $\leq 2,5$ баллами прогнозировалась низкая вероятность летального исхода после введения Тоцилизумаба; 2. Не было выявлено статистической значимой разницы между группами по основным временным точкам оказания медицинской помощи данной категории пациентов; 3. Не было выявлено достоверной разницы в обеих группах между дозой и сроком введения ингибитора рецептора ИЛ-6 и исходом заболевания; 4. Пациенты, у которых до инфузии Тоцилизумаба определялись ИЛ-6 ≤ 101 пг/мл, альбумин в крови $\geq 30,5$ г/л и $PaO_2/FiO_2 \geq 125,5$ мм рт ст, относились к группе низкого риска летального исхода.

Литература

1. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial/ RECOVERY Collaborative Group// Lancet. – 2021. – Vol. 397 (10285). – P. 1637-1645.
2. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia / I. O. Rosas [et al.] // N. Engl J. Med. – 2021. – Vol. 16(384). – P. 1503-1516.
3. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial / O. Hermine [et al.] // JAMA Intern Med. – 2021. – Vol. 1(181). – P. 32-40.

4. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2020. – Vol. 117(20). – P. 10970-10975.
5. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review / A. Cortegiani [et al.] // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 52-60.