

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВИЛИМАБА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОГО ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

Ракашевич Д.Н., Синица Е.А., Якубцевич Р.Э.

Гродненский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии, г. Гродно

Ключевые слова: COVID-19, интерлейкин-6, цитокиновый шторм, левилимаб.

Резюме: известно, что значимое повышение уровня интерлейкина-6 ассоциировано с развитием цитокинового шторма, который определяет тяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Для подавления данного грозного осложнения в настоящее время используется ряд препаратов, механизм действия которых заключается в антагонизме рецепторов интерлейкина-6. В данной работе оценено влияние левилимаба на исход тяжелого течения инфекции COVID-19.

Resume: it is known that a significant increase in the level of interleukin-6 is associated with the development of a new cytokine storm, which determines the severe course of infection caused by SARS-CoV-2. To suppress this formidable complication, a number of drugs are currently used, the mechanism of action of which is the antagonism of interleukin-6 receptors. In this study, we assessed the effect of levilimab on the outcome of severe COVID-19 infection.

Актуальность. Повышение уровня интерлейкина-6 в крови ассоциируется с развитием цитокинового шторма, который является одним из предикторов тяжелого течения инфекции COVID-19 и обуславливает высокую летальность пациентов. Цитокиновый шторм представляет собой патологическую гипериммунную воспалительную реакцию, при которой уровень цитокинов и медиаторов воспаления в крови резко возрастает [1]. По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы CORONA, у пациентов с рентгенологически подтвержденной пневмонией SARS-CoV-2, требующей или не требующей оксигенотерапии, но не вентиляции легких, при отсутствии признаков другой активной инфекции, применение левилимаба привело к увеличению частоты устойчивого клинического улучшения [2].

Цель: оценить эффективность применения левилимаба для подавления цитокинового шторма, вызванного SARS-CoV-2.

Задачи: оценить возможность применения левилимаба при тяжелом течении инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Ретроспективно оценены клиничко-лабораторные показатели 24 пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, находящихся на лечении в ОАиР №1 и ОАиР №3 УЗ «Гродненская университетская клиника».

Критериями исключения применения левилимаба были сопутствующая инфекция, отличная от COVID-19; тяжелый ОРДС, сопровождающийся нахождением пациента на ИВЛ; хроническое или текущее применение глюкокортикоидов; наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на моноклональные антитела; нейтропения менее $500/\text{мкл}$ или тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин).

Забор крови для исследования осуществлялся за 6 часов до введения левелимаба. Контроль результатов проводился на 3 и 5-7 сутки.

Общий анализ крови исследовали на анализаторе ABX «Micros» (Roche, France). Изучали следующие показатели: количество лимфоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов. Концентрацию фибриногена определяли биохимическим методом на аппарате «Architect®c8000 System» (USA). Уровень С-реактивного белка и прокальцитонина определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Abbot Axsym® system» (USA).

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы «Statistica 10» (StatsoftInc, US). Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализируя лабораторные показатели пациентов до применения левелимаба, наблюдается повышение уровней С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, нейтрофилов, а также лимфоцитопения. Развитие цитокинового шторма у пациентов в исследуемой группе подтверждалось значимым повышением уровня интерлейкина-6 до лечения (Таблица 1).

Табл. 1. Динамика изменения уровня IL-6 у пациентов с COVID-19 в группе Левелимаб

Показатель	Значение Me (25%, 75%)
Интерлейкин-6	51,0 (4,9-193,3)

Включение в терапию левелимаба позволило значимо снизить уровни С-реактивного белка, фибриногена на 3 сутки исследования ($p < 0,05$). На 5-7 сутки также отмечена тенденция к значимому снижению исследуемых медиаторов воспаления (Таблица 2).

Табл. 2. Динамика изменения маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 в группе Левелимаб

Показатель	Этапы исследования	Левелимаб	
		Me (25%, 75%)	<i>p</i>
СРБ, мг/л	До лечения	127,9 (39,1-374,0)	
	На 2-3 сутки лечения	47,2 (20,2-276,0)	0,0163*
	На 5-7 сутки лечения	40,7 (1,1-200,0)	0,0004*
Фибриноген, нг/мл	До лечения	7,9 (3,65-13,2)	
	На 2-3 сутки лечения	6,23 (3,1-11,9)	0,0138*
	На 5-7 сутки лечения	4,82 (2,08-10,1)	0,0003*
Лейкоциты,	До лечения	8,06	

x10 ⁹ /л		(2,32-19,9)	
	На 2-3 сутки лечения	8,91 (2,63- 21,36)	0,0830*
	На 5-7 сутки лечения	10,15 (3,95- 35,54)	0,0074*
Нейтрофилы, 10 ⁹ клеток/л	До лечения	82,0 (44,0-96,0)	
	На 2-3 сутки лечения	84,0 (38,0-98,0)	0,7089*
	На 5-7 сутки лечения	88,0 (29,0-95,0)	0,4342*
Лимфоциты, 10 ⁹ клеток/л	До лечения	13,0 (1,0-37,0)	
	На 2-3 сутки лечения	8,0 (1,0-45,0)	0,8076*
	На 5-7 сутки лечения	6,0 (2,0-61,0)	0,4870*

Следует отметить, что уровень на всех этапах исследования не наблюдался значимый рост уровня прокальцитонина, что свидетельствует об отсутствии развития бактериальных осложнений на фоне применения препарата (Таблица 3).

Табл. 3. Динамика изменения уровня РСТ у пациентов с COVID-19 в группе Левелимаб

Показатель	Этапы исследования	Левелимаб	
		Me (25%, 75%)	<i>p</i>
РСТ, нг/мл	До лечения	0,34 (0,07-3,34)	
	На 2-3 сутки лечения	0,28 (0,05-3,05)	0,9527*
	На 5-7 сутки лечения	0,4 (0,01-8,32)	0,4769*

Примечания: -* уровень *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона);

Вышеприведенные результаты свидетельствуют об эффективности медикаментозной супрессии COVID-19–ассоциированного цитокинового шторма, при использовании левелимаба ввиду значительного снижения содержания маркеров воспаления (СРБ, фибриноген) в сыворотке крови.

Другим критерием оценки эффективности левелимаба явилась оценка выживаемости в исследуемой группе. По результатам проведенного исследования, следует констатировать, что выживаемость пациентов с тяжелым течением COVID-19 при включении в терапию левелимаба составила 71%.

Выводы: применение левелимаба позволяет значимо снизить уровни медиаторов воспаления, что свидетельствует о подавлении цитокинового шторма. Применение левелимаба позволяет увеличить уровень выживаемости пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Литература

1. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far / D. Ragab [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1446.-doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
2. Ломакин Н.В., Бакиров Б.А., Проценко Д.Н. Эффективность и безопасность левелимаба у тяжелобольных пациентов с COVID-19, не нуждающихся в искусственной вентиляции легких: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы CORONA. *Воспаление. Рез.* 70, 1233–1246 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>