

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

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

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

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

Резюме: инфекция, вызванная SARS-CoV-2, при прогрессировании может осложняться развитием цитокинового шторма. Существенное значение в его развитии придается интерлейкину-6. В данной статье оценено влияние тоцилизумаба, антагониста рецепторов IL-6, на исход тяжелого течения инфекции COVID-19.

Resume: SARS-CoV-2 infection can be complicated by the development of a cytokine storm as it progresses. Interleukin-6 is considered to be essential in its development. This article evaluates the effect of tocilizumab, an IL-6 receptor antagonist, on the outcome of severe form COVID-19 infection.

Актуальность. Тяжелое течение инфекции COVID-19 сопровождается развитием цитокинового шторма, который обуславливает высокую летальность пациентов. Цитокиновый шторм представляет собой патологическую гипериммунную воспалительную реакцию, при которой уровень цитокинов и медиаторов воспаления в крови резко возрастает [1]. Среди цитокинов, формирующих цитокиновый шторм, существенное значение придается интерлейкину-6, в связи с чем предполагается, что своевременное использование антагонистов рецепторов IL-6, в частности тоцилизумаба, может повлиять на тяжесть течения инфекции COVID-19 и, как следствие, улучшить её исход. По результатам ретроспективных исследований, проведенных в Китае, где у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, осложненной «цитокиновым штормом» и ОРДС, на фоне терапии тоцилизумабом наблюдалось исчезновение лихорадки и гипоксемии, снижение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и уменьшение объема поражения легких по данным КТ [2].

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

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

Материалы и методы. Ретроспективно оценены клинико-лабораторные показатели 38 пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, находящихся на лечении в ОАиР №1 и ОАиР №3 УЗ «Гродненская университетская клиника».

Критериями исключения применения тоцилизумаба 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/мкл или тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$; активный дивертикулит, воспалительные заболевания кишечника или другие симптоматические заболевания ЖКТ; поражение почек или печени.

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

Общий анализ крови проводился 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 тоцилизумаба, наблюдается выраженная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лейкоцитов, нейтрофилов. Включение в терапию тоцилизумаба позволило значительно снизить уровни С-реактивного белка, фибриногена, а также лейкоцитов и нейтрофилов на 3 сутки исследования ($p < 0,05$). На 5-7 сутки также отмечена тенденция к значимому снижению исследуемых медиаторов воспаления (Таблица 1).

Табл. 1. Динамика изменения маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 в группе Тоцилизумаб

Показатель	Этапы исследования	Тоцилизумаб	
		Me (25%, 75%)	<i>p</i>
СРБ, мг/л	До лечения	85,3 (16,3-178,4)	
	На 2-3 сутки лечения	23,3 (6,0-146,1)	0,000017*
	На 5-7 сутки лечения	6,1 (0,1-124,4)	0,000001*
Фибриноген, нг/мл	До лечения	8,7 (4,7- 15,5)	
	На 2-3 сутки лечения	6,0 (2,8- 10,7)	0,0000004*
	На 5-7 сутки лечения	3,44 (1,9- 7,8)	0,000002*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	До лечения	10,85 (3,21-24,08)	
	На 2-3 сутки лечения	9,79 (2,9- 24,2)	0,4003*
	На 5-7 сутки лечения	12,16 (2,08- 41,4)	0,1462*
Нейтрофилы, 10^9 клеток/л	До лечения	88,5 (58,0-99,0)	
	На 2-3 сутки лечения	87 (50-95)	0,1745*

	На 5-7 сутки лечения	85,5 (55,0- 97,0)	0,1356*
Лимфоциты, 10 ⁹ клеток/л	До лечения	8,0 (1- 31)	
	На 2-3 сутки лечения	9,0 (1- 39)	0,6822*
	На 5-7 сутки лечения	8,0 (2- 33)	0,6808*

На развитие цитокинового шторма у пациентов в исследуемой группе также указывало значимое повышение уровня интерлейкина-6 до лечения (Таблица 2).

Табл. 2. Уровень интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 до терапии Тоцилизумабом

Показатель	Значение Ме (25%, 75%)
Интерлейкин-6	43,9 (4,0-375,4)

Следует отметить, что уровень прокальцитонина на начальном этапе исследования находился в пределах референсных значений. В исследуемой группе на всех этапах исследования не наблюдался рост уровня прокальцитонина, что свидетельствует об отсутствии развития бактериальных осложнений на фоне применения препарата (Таблица 3).

Табл. 3. Динамика уровня прокальцитонина у пациентов с COVID-19 в группе Тоцилизумаб

Показатель	Этапы исследования	Тоцилизумаб	
		Ме (25%, 75%)	<i>p</i>
Прокальцитонин, нг/мл	До лечения	0,06 (0,04-0,5)	
	На 2-3 сутки лечения	0,06 (0,04-0,56)	0,5302*
	На 5-7 сутки лечения	0,05 (0,04-1,92)	0,4839*

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

Вышеприведенные результаты свидетельствуют об эффективности медикаментозной супрессии цитокинового шторма, ассоциированного с тяжелым течением инфекции COVID-19 при использовании тоцилизумаба ввиду значительного снижения содержания маркеров воспаления (СРБ, лейкоциты, нейтрофилы) в сыворотке крови.

Другим критерием оценки эффективности тоцилизумаба явилась оценка выживаемости в исследуемой группе. По результатам проведенного исследования, следует констатировать, что выживаемость пациентов с тяжелым течением COVID-19 при включении в терапию тоцилизумаба составила 76% (при летальности 42-62% по данным различных исследований) [3].

Выводы: на фоне применения тоцилизумаба наблюдается значимое снижение уровней медиаторов воспаления, что свидетельствует о подавлении цитокинового шторма. Применение тоцилизумаба позволяет увеличить уровень выживаемости у 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. Giovanni Guaraldi, Marianna Meschiari, Alessandro Cozzi-Lepri, Jovana Milic, Roberto Tonelli, Marianna Menozzi. *Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol.*, 2020, vol. 2, pp e474-484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 127. Available at: [https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200526-covid-19-sitrep127.pdf?sfvrsn=\\$7b6655ab_8](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200526-covid-19-sitrep127.pdf?sfvrsn=$7b6655ab_8)