

## ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ТОЦИЛИЗУМАБОМ

Чиникайло А.М., Соловей Н.В., Литвинчук Д.В.

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, г. Минск

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, «цитокиновый шторм», противовирусная терапия, тоцилизумаб, рекомбинантные антитела.

**Резюме:** гиперактивация иммунного ответа, включая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), может играть ключевую роль в патофизиологии осложненного течения коронавирусной инфекции. Совершенствование подходов к ее лечению открывает возможности использования ранее известных групп лекарственных средств, демонстрирующих свою эффективность в патогенетической терапии заболеваний с вовлечением иммунного механизма, по принципу «off-label». Тоцилизумаб, моноклональное антитело, направленное против рецепторов интерлейкина-6, было предложено для смягчения синдрома высвобождения цитокинов.

**Resume:** overactivation of the immune response, including the release of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), may play a key role in the pathophysiology of the complicated course of coronavirus infection. Improving approaches to its treatment opens up the possibility of using previously known groups of drugs that demonstrate their effectiveness in the pathogenetic therapy of diseases involving the immune mechanism, on the off-label principle. Tocilizumab, a monoclonal antibody directed against the interleukin-6 receptor, has been proposed to mitigate cytokine storm syndrome.

**Актуальность.** Синдром высвобождения цитокинов является одним из основных осложнений новой коронавирусной инфекции, которое ассоциировано с неблагоприятным исходом заболевания. Хотя «цитокиновый шторм» упоминается практически во всех статьях, посвященных Covid-19, общепринятые критерии его диагностики до сих пор отсутствуют. Считается, что заподозрить синдром выброса цитокинов у пациентов с Covid-19 можно по отягощению течения пневмонии до 3-4 стадии, сопровождающейся снижением  $SpO_2 \leq 94\%$ , нарастающей лихорадке и повышением содержания лабораторных маркеров воспаления: интерлейкина (ИЛ-6), С-реактивного белка (за счет стимуляции его экспрессии интерлейкином-6), ферритина, фибриногена, а также D-димеров [1].

Следует отметить, что к числу критериев проявления данного состояния, некоторые авторы относят увеличение абсолютного количества нейтрофилов, которое указывает на роль врожденного иммунитета в развитии «цитокинового шторма» и во многих случаях не является признаком вторичной бактериальной инфекции, требующей назначения антибиотикотерапии [2].

При оценке возможного прогноза у пациентов, помимо лабораторных, важное значение имеют также их базовые показатели: возраст, пол, ИМТ, наличие сопутствующих заболеваний, группа крови. Однако многократное количество исследований демонстрирует, что наиболее предрасполагающими к тяжелому течению показателями являются более старший возраст, повышенной индекс массы тела ( $>28 \text{ кг/м}^2$ ) и наличие коморбидности [3]. Утверждение о повышенной уязвимости мужчин к Covid-19 объясняется социальными факторами, а именно более высоким, чем у женщин, фактором стресса, включающим курение и употребление алкоголя, а не биологической

детерминантой [4]. Гипотеза о влиянии группы крови на течение Covid-19 подвергается разным оценкам и требует дальнейшего тщательного изучения [1].

Тоцилизумаб используется для патогенетического лечения у пациентов с синдромом высвобождения цитокинов при Covid-19. В настоящее время продолжается целая серия рандомизированных исследований с данным лекарственным средством с целью достаточного изучения его эффективности. Некоторые авторы заявляют об отсутствии эффективности при лечении данным средством [5], другие же демонстрируют результаты по улучшению выживаемости и шансам выписки из стационара, а также по снижению вероятности прогрессирования заболевания и необходимости инвазивной механической вентиляции легких [6].

При оценке клиничко-лабораторного течения наблюдались снижение уровня С-реактивного белка через 3, 7 и 14 дней после введения тоцилизумаба (по сравнению с пациентами, которые не получали тоцилизумаба); связь между изменениями положительного давления в конце выдоха или парциального давления  $O_2$  в показателях артериальной крови [3].

Одной из проблем, связанных с применением тоцилизумаба у пациентов с Covid-19, считается риск вторичной инфекции. В качестве осложнений, ассоциированных с применением данного лекарственного средства, в литературе упоминаются отит, бактериемия *Staphylococcus aureus* и абсцесс легкого, все из которых достаточно хорошо отвечают на стандартную антибактериальную терапию [6].

**Цель:** Установить клиничко-лабораторные особенности течения коронавирусной инфекции, а также характеризовать предикторы неблагоприятного исхода у пациентов, получивших лечение тоцилизумабом.

**Задачи:** 1. Оценить базовые показатели (пол, возраст, вес, коморбидность и группу крови АВО) и данные лабораторных показателей до и сутки после введения препарата у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами; 2. Выполнить статистический анализ полученных данных и поиск статистически значимых предикторов исхода.

**Материал и методы.** На базе УЗ «ГИКБ» было выполнено исследование с участием 101 пациента, которые получали лечение по поводу коронавирусной инфекции и имели различные исходы для жизни. Базовые характеристики изучаемой группы включали: возраст  $Me$  69 (62; 77) лет, вес 87 (74; 103) кг, количество мужчин, равное 60 (59,4%), и женщин – равное 41 (40,6%), группа крови О в 26 случаях (28%), положительный резус-фактор (Rh+) в 73 случаях (78,5%) и отрицательный (Rh-) – в 20 (21,5%).

Введение тоцилизумаба наиболее часто осуществлялось на 5 (3; 9) день заболевания. Решение о назначении тоцилизумаба принималось врачебным консилиумом согласно критериям, установленным приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Количественные показатели представлены в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного размаха, категориальные переменные представлены в виде процентов и частот в группах. Количественные переменные сравнивались с применением критерия Уилкоксона, категориальные – с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета R 4.0.3.

**Результаты и их обсуждение.** Среди базовых показателей выявлены статистически значимые различия в медианах возраста в зависимости от исхода заболевания: 68 (61; 72) лет у пациентов с летальным исходом против 61 (52; 69) года у выписанных пациентов, ( $p=0,001$ ), что свидетельствует в пользу более молодого возраста среди пациентов с благоприятным исходом; в соотношении пациентов с группой крови O по сравнению с другими группами крови в зависимости от исхода заболевания (25% против 48,6% соответственно,  $p=0,031$ ).

За сутки до введения тоцилизумаба у пациентов с благоприятным исходом наблюдалась большая продолжительность АЧТВ: 34 (32; 39) секунд против 30 (29; 34) секунд у пациентов с летальным исходом,  $p=0,006$ ) и меньший показатель уровня мочевины (5,02 (4,14; 6,88) ммоль/л против 6,34 (5,80; 8,37) ммоль/л соответственно,  $p=0,019$ ).

Спустя сутки после введения различия СРБ по медианам среди групп нет (125 (41; 162) мг/л против 102 (56; 150) мг/л у выздоровевших,  $p=0,5$ ), однако в обеих группах наблюдается последующая тенденция к значительному снижению показателя (47 (15; 80) мг/л против 47 (20; 79) мг/л у выздоровевших).

После введения тоцилизумаба выявлены статистически значимые различия по содержанию лейкоцитов  $6,5 (4,0; 9,2) \cdot 10^9/\text{л}$  у выживших против  $8,9 (5,4; 12,2) \cdot 10^9/\text{л}$  у пациентов с летальным исходом,  $p=0,011$ ), лимфоцитов  $(0,86 (0,49; 1,13) \cdot 10^9/\text{л}$  против  $0,41 (0,25; 0,74) \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно,  $p<0,001$ ), КФК-МБ (19 (15; 34) Ед/л против 13 (9; 20) Ед/л соответственно,  $p=0,028$ ), альбумина (30,7 (27,7; 33,6) г/л против 28,5 (25,9; 30,4) г/л соответственно,  $p=0,013$ ) и мочевины (5,5 (4,5; 6,5) ммоль/л против 6,9 (5,1; 11,8) ммоль/л соответственно,  $p=0,005$ ).

У пациентов с неблагоприятным исходом выявлены статистически значимые различия по содержанию (с тенденцией к росту при динамическом наблюдении) спустя сутки после введения тоцилизумаба таких показателей, как D-димеры (625 (418; 1,050) нг/мл против 385 (288; 540) нг/мл у выздоровевших,  $p=0,007$ ) и ЛДГ (838 (700; 1,037) Ед/л против 697 (623; 791) Ед/л у пациентов с благоприятным исходом,  $p=0,006$ ). Через двое суток после введения тоцилизумаба наблюдалось дальнейшее снижение содержания лимфоцитов в группе неблагоприятного исхода (до  $0,47 (0,28; 0,75) \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Были выявлены предикторы исходов с помощью обобщенных линейных моделей с использованием возраста и пола в качестве контролируемых показателей (Табл. 1).

**Табл. 1.** Статистически значимые предикторы по результатам построения обобщенных линейных моделей.

Контролируемые показатели	Предиктор	$\beta$	ОШ	95% ДИ ОШ	p
Возраст, пол	Лимфоциты	-0,84	0,43	0,18 – 0,94	0,04
	Лактат	0,97	2,66	1,23 – 6,8	0,02
	Мочевина	0,33	1,03	1,06 – 1,9	0,03
	Альбумин	-0,26	0,78	0,6 – 0,96	0,03

Статистически значимыми предикторами оказались уровни лимфоцитов, лактата, мочевины и альбумина.

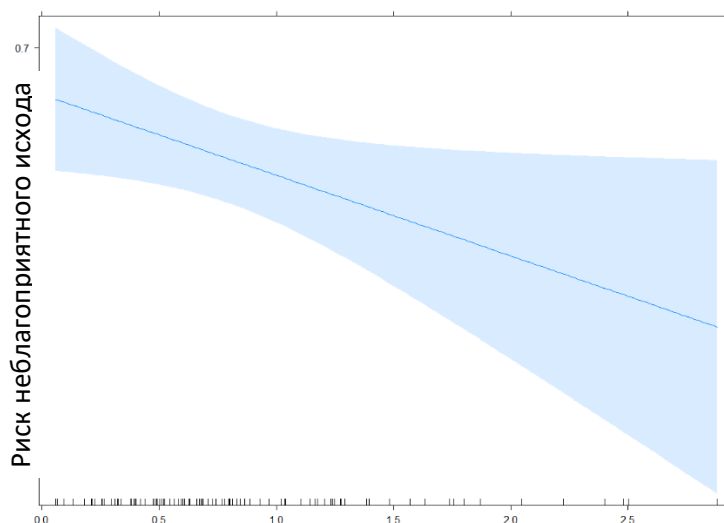


Рис. 1 - Эффект лимфоцитов на риск неблагоприятного исхода

Посредством уравнения логистической регрессии:  $y = -5,86 + 0,1 * [\text{возраст, лет}] - 0,18 * [\text{мужск. пол}] - 0,85 * [\text{лимфоциты, } * 10^9/\text{л}]$ , лимфоциты были определены как статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода.

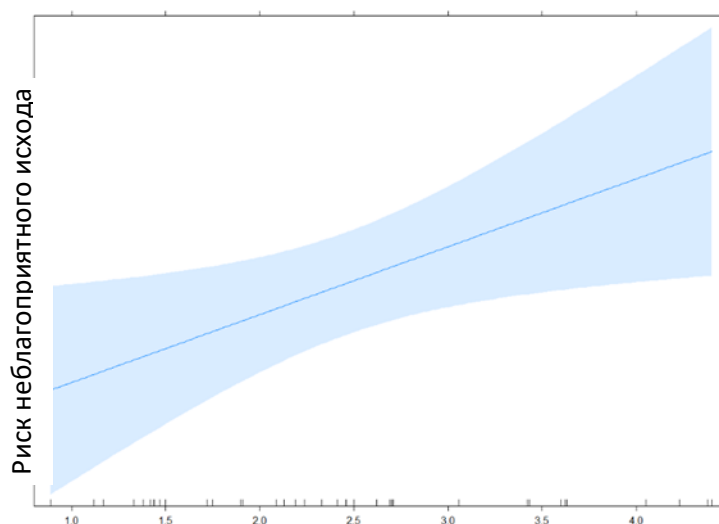


Рис. 2 - Эффект лактата на риск неблагоприятного исхода

**Выводы:** 1. У пациентов с неблагоприятным исходом отмечаются более высокие уровни ЛДГ, КФК-МБ, лактата, мочевины, Д-димеров, и более низкие уровни – альбумина; 2. Установленные клиничко-лабораторные особенности течения Covid-19 у пациентов, получивших тоцилизумаб, свидетельствуют о более высоком уровне лейкоцитов за счет преобладания сегментоядерных лейкоцитов и снижения лимфоцитов среди пациентов с летальным исходом; 3. По результатам построения обобщенных линейных моделей с контролем возраста и пола (как наиболее распространенных предикторов тяжести Covid-19) независимыми предикторами неблагоприятного исхода являлись: абсолютное содержание лимфоцитов, уровень лактата, мочевины и альбумина; 4. Пациенты с благоприятным исходом характеризуются более молодым возрастом и преобладанием группы крови O; 5. Как пациенты с благоприятным исходом,

так и пациенты с неблагоприятным исходом имели одинаковое соотношение полов.

### Литература

1. Zietz M. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death / Zietz M., Zucker J. // *Nature Communications*. – 2020. - Vol. 11.
2. Caricchio R. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm / Caricchio R., Gallucci M., // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020.
3. Gupta. Tocilizumab in COVID-19: some clarity amid controversy / Gupta, Shruti, and David E Leaf. // *Lancet* (London, England). – 2021. – Vol. 397,10285. – P. 1599-1601.
4. Abate B. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis / Abate B., Kassie A. // *BMJ open*. – 2020. Vol 10.
5. Salvarani C. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial / Salvarani C., Dolci G. // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. Vol. 181, N 1. – P. 24 – 31.
6. Rezaei S. Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Rezaei S., Fatemi B., Karimi Majd Z. // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2021. Vol. 15, N 5. – P. 499–511.