

Е.А. Кашевич, А.А. Пищук

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Ю.Ю. Панкратова,
ассист. А.Ю. Крумкачева*

1-я кафедра внутренних болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

L.A. Kashevich, A.A. Pishchyk

**THE USE OF INTERLEUKIN-6 INHIBITORS IN THE TREATMENT
OF PATIENTS WITH COVID-19**

Tutors: associate professor Y.Y. Pankratava, assistant A.Y. Krumkacheva

1st Department of Internal Diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Изучена эффективность применения препарата класса ингибиторов интерлейкина-6 Левилимаба у пациентов с инфекцией COVID-19. Установлено, что применение препарата уменьшает риск летального исхода среди пациентов с тяжелым течением COVID-19, а также, что назначение левилимаба в сроки критические для развития цитокинового шторма повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: левилимаб, короновирусная инфекция, ингибиторы интерлейкина-6, цитокиновый шторм.

Resume. This research is devoted to the study of laboratory parameters evaluating the effectiveness of the use of the interleukine-6 inhibitor Levilimab of the patients with COVID-19. It was identified that the use of Levilimab reduces the risk of death among patients with COVID-19, but also that the prescription of the drug at times critical for the development of a cytokine storm syndrome increases the effectiveness of treatment.

Keywords: levilimab, COVID-19, IL-6 inhibitors, cytokine storm.

Актуальность. Смертность от коронавирусной инфекции (Covid-19) в Республике Беларусь с начала пандемии неумолимо растет. Одним из частных осложнений, которые приводят к летальному исходу, является синдром высвобождения цитокинов [2,3]. Он заключается в возникновении чрезмерной гиперреактивности цитотоксических клеток и избыточной выработки интерлейкина-6 (IL-6). В связи с этим, IL-6 рецепторы стали играть ключевую роль в патогенезе Covid-19, в последующем, становясь подходящей терапевтической мишенью. С начала пандемии показания к введению ингибиторов IL-6 постоянно менялись во временных протоколах Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Долгое время главным препаратом антагонистом IL-6 рецепторов, который использовался в практике, являлся тоцилизумаб, однако, в 2020 году был зарегистрирован российский препарат левилимаб, ничуть не уступающий иностранному аналогу по эффективности [1]. В действующем протоколе применение препарата левилимаб, наряду с олокизумабом, оправдано в случае тяжелой дыхательной недостаточности на ранних сроках развития болезни, и необходимости вентиляционной поддержки после 10-12 дня начала болезни. Однако предпринимались попытки введения препарата «на опережение» пациентам с угрозой тяжелого течения заболевания. В связи с этим эффективность

левилимаба на разных этапах развития заболевания представляет огромный исследовательский интерес.

Цель: определить оптимальные сроки начала терапии левелимабом при лечении пациентов с инфекцией Covid-19, а также выявить причины, из-за которых терапия препаратом не эффективна, и не приводит к улучшению состояния пациентов.

Задачи:

1. Изучить лабораторные показатели пациентов с тяжелым течением Covid-19.
2. Выявить различия в исходе заболевания при разных сроках введения препарата.
3. Выявить критические значения лабораторных показателей влияющие на исход болезни.

Материал и методы. На базе инфекционных отделений 10 ГКБ было проведено ретроспективное исследование клинических и лабораторных показателей у пациентов с инфекцией Covid-19. Исследовались показатели состояния пациентов при поступлении и на первый день после введения левелимаба. Показатели включали возраст, пол, сопутствующие заболевания, длительность симптомов до поступления в стационар, наличие респираторной поддержки и ее объем, сатурация и лабораторные показатели. В исследование было включено 132 пациента. Все они при поступлении имели риск тяжелого течения Covid-19 и были разделены на 2 группы: пациенты, у которых терапия включала левелимаб, и пациенты без терапии левелимабом. Для статистического анализа использовалась программа Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. Включенные в исследование пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту ($t=1,13$; $p>0,05$) и полу ($z=1,673$; $p>0,05$). Пациенты, получавшие левелимаб, выживали достоверно чаще ($\chi^2=10,135$; $p<0,001$). В данной группе пол пациентов не влиял на исход заболевания ($\chi^2=0,49$; $p>0,05$). Корреляционный анализ выявил связь между сроками введения левелимаба ($r_s=0,32$; $p<0,05$) и исходом заболевания. По нашим данным, пациентам с неблагоприятным исходом препарат чаще вводился в первые дни заболевания или на 14-15 день, в то время как выжившим – на 6-12 сутки ($\chi^2=30,172$; $p<0,001$). Была обнаружена связь между возрастом пациента и эффективностью препарата (рисунок 1).

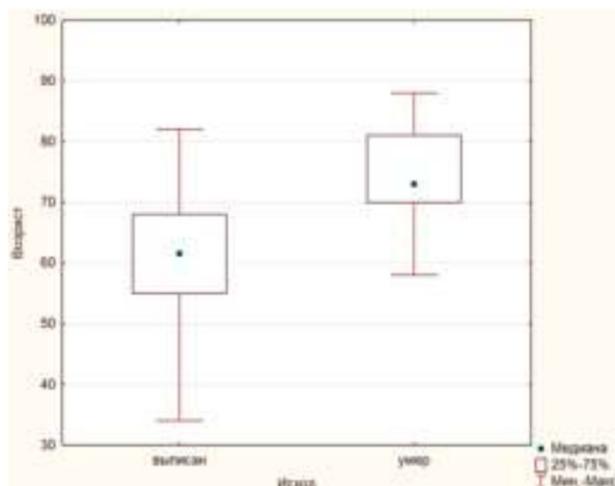


Рис. 1 – Зависимость исхода от возраста у пациентов, получавших левелимаб

Так левелимаб был менее эффективен у лиц старшего возраста (Критерий Манна-Уитни $U=219$; $z=-4,02$; $p<0,0001$). Эти данные подтвердились и с использованием ROC-анализа. Площадь под кривой составила 0,816; $p<0,0001$ с критической точкой моложе 69 лет (рисунок 2).

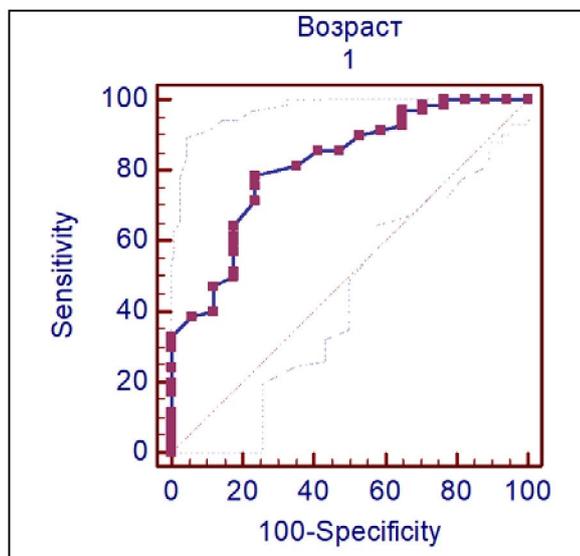


Рис. 2 – ROC-кривая прогнозирования выживаемости пациентов в зависимости от возраста

А также нами также обнаружена связь между уровнем кальция ($r_s=0,31$; $t=-2,59$; $p<0,05$; Критерий Манна-Уитни $U=247,5$; $z=2,39$; $p<0,05$) в сыворотке крови при поступлении и исходом заболевания. В группе с неблагоприятным исходом кальций чаще выходил за пределы нормы ($\chi^2=6,071$; $p,0,05$). При этом маркеры воспаления, уровень IL-6 на исход достоверно не влияли (рисунок 3).

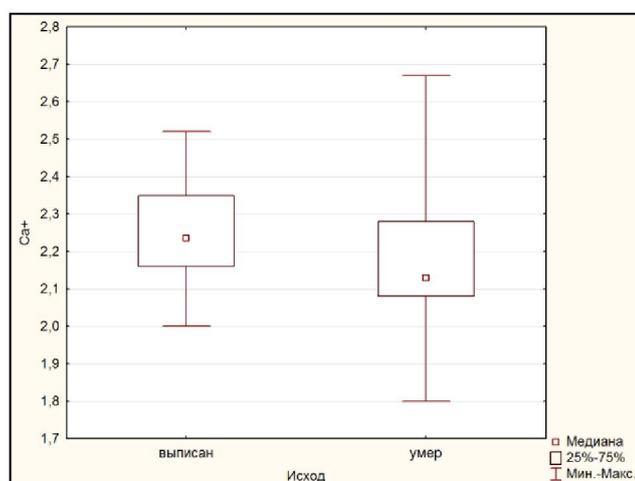


Рис. 3 – Зависимость исхода от уровня общего кальция в сыворотке крови у пациентов, получавших левелимаб

Обнаружено также, что исходный уровень тромбоцитов с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью указывал на благоприятный исход у пациентов, получавших левелимаб. Площадь под кривой 0,698; $p<0,05$; критическая точка более $137 \times 10^9/\text{л}$ (рисунок 4).

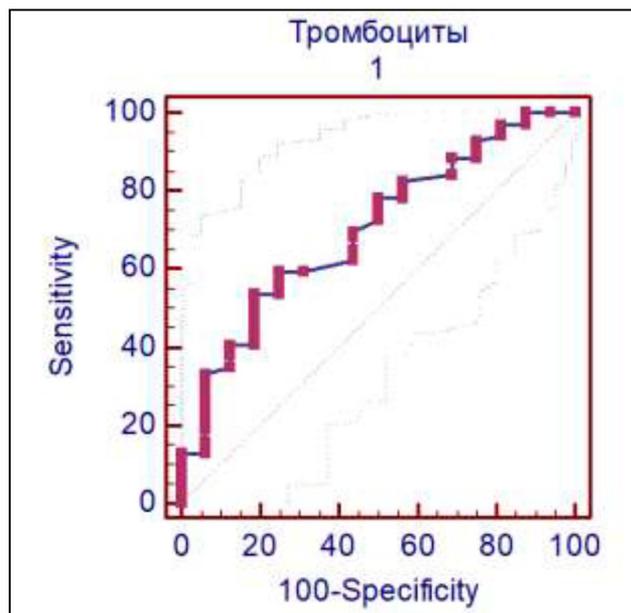


Рис. 4 – ROC-кривая прогнозирования благоприятного исхода по уровню тромбоцитов

Также было обнаружено, что левелимаб оказался более эффективен у пациентов с выраженным ожирением ($r_s=0,37$; $p<0,05$; Критерий Манна-Уитни $U=57,5$; $z=1,99$; $p<0,05$), однако это наблюдение требует дополнительного уточнения и обсуждения (рисунок 5).

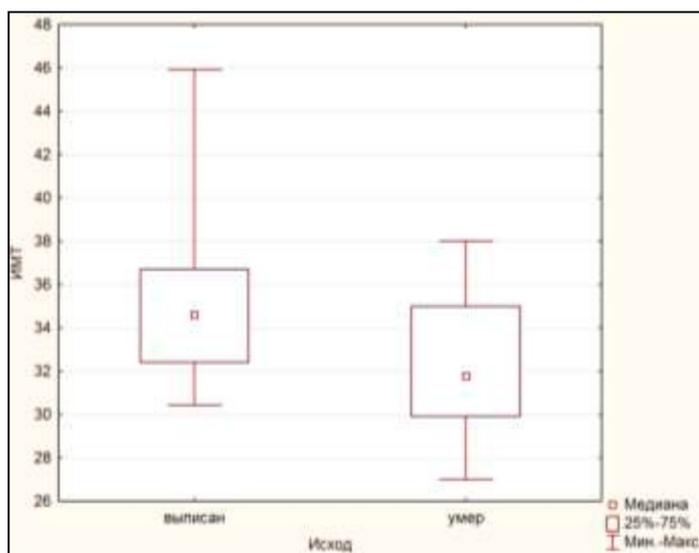


Рис. 5 – Зависимость исхода от индекса массы тела у пациентов, получавших левелимаб

Выводы:

1. Применение препарата уменьшает риск смертельного исхода среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 в возрасте моложе 69 лет, уровнем тромбоцитов более $137 \times 10^9/\text{л}$.

2. По результатам исследования, назначение левелимаба в критические дни для развития «цитокинового шторма» повышает эффективность лечения пациентов с COVID-19 по сравнению с терапией «на опережение» или в более поздние сроки.

Литература

1. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование [Электронный ресурс] / С.С. Бобкова [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – №1. – С. 69-76. – Режим доступа: <https://intensive-care.ru/sravnitel'naya-effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya-preparatov-monoklonalnyh-antitel-k-il-6-u-patsientov-s-novoj-koronavirusnoj-infektsiej-covid-19-tyazhelogo-techeniya-retrospektivnoe-kogortnoe-iss/> (дата обращения: 28.03.2022).

2. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Electronic resource] / Q. Ruan, [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46(5). – P. 846–848. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080116/> (date of access: 28.03.2022).

3. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses [Electronic resource] / H. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10235). – P. 1517–1520. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30920-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30920-X/fulltext). (date of access: 28.03.2022).