

Д.В. Земляний

**ПРИМЕНЕНИЕ ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ
С ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19**

*Научные руководители: ассист. М.А. Теренин,
ассист. И.З. Ялонецкий*

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

D.V. Zemlianiy

USE OF TOCILIZUMAB FOR PATIENTS WITH SEVERE COVID-19

Tutors: assistant M.A. Terenin, assistant I.Z. Yalonetski

*Department of Anesthesiology and Reanimatology
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В ретроспективном исследовании авторы попытались найти предикторы исхода у 100 пациентов с тяжелой формой COVID-19, получивших Тоцилизумаб и проходивших лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Ключевые слова: COVID-19, тяжелое течение, Тоцилизумаб, интерлейкин-6.

Resume. In a retrospective study, the authors attempted to find outcome predictors in 100 patients with severe COVID-19 who received Tocilizumab and were treated in the ICU.

Keywords: COVID-19, severe course, Tocilizumab, interleukin-6.

Актуальность. С начала пандемии новой коронавирусной инфекции выпущено большое количество информации о применении моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с COVID-19, протекающий в тяжелой форме [1-5]. В Республике Беларусь применение Тоцилизумаба рекомендовано в качестве экспериментального лечения пациентов с коронавирусной инфекцией приказом Министерства здравоохранения. Поэтому в нынешних условиях в реальной клинической практике по этическим соображениям затруднительно организовать и провести двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с оценкой эффективности применения Тоцилизумаба.

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

Материал и методы. Ретроспективно были проанализированы медицинские карты стационарных пациентов (n=100) с тяжелым течением COVID-19, получивших Тоцилизумаб в период с 03 мая 2020 года по 15 июня 2021 года. Все пациенты проходили лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации УЗ «6 ГКБ» г. Минска. Конечной точкой исследования была выписка пациента из стационара или летальный исход. Все пациенты были включены в группу исследования согласно критериям включения и исключения.

В ходе исследования все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания (группа I – выжившие, группа II – умершие). Сравнение между группами проводилось в следующих направлениях:

1) демографические характеристики и структура сопутствующей патологии;

2) временные точки оказания медицинской помощи (срок госпитализации, срок перевода в ОИТР и др.) данной категории пациентов;

3) суммарная полученная доза и время введения Тоцилизумаба;

4) анализ осложнений и причин летального исхода;

5) изменение лабораторных показателей (общего анализа крови, биохимического анализа крови, гемостазиограммы, анализ газов артериальной крови) на различных этапах применения Тоцилизумаба.

Для оценки коморбидности пациентов был выбран индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ). Лабораторные показатели оценивались на следующих этапах: 1 этап – до использования Тоцилизумаба; 2 этап – 1-е сутки после инфузии; 3 этап – 2-е сутки после инфузии; 4 этап – 3-е сутки после инфузии; 5 этап – 5-е сутки после инфузии; 6 этап – 7-е сутки после инфузии.

Все пациенты получали глюкокортикостероиды и антикоагулянты в рекомендованных дозировках. Исследуемые получали Тоцилизумаб («Актемра», Roche) в виде внутривенной инфузии в дозировке и согласно показаниям, рекомендованные в нормативно-правовых документах Министерства Здравоохранения Республики Беларусь по лечению пациентов с COVID-19.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 версии. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$.

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

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 $p=0,142$). 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 $n_2=43$).

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 фазы COVID-19 в группе II. Не всем пациентам (14%) удалось определить концентрацию ИЛ-6 по техническим причинам (отсутствие реагента в лаборатории стационара).

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 $n_2=33$).

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 $n_2=37$).

На 2-е сутки после инфузии Тоцилизумаба отмечается более быстрое восстановление количества лимфоцитов в крови в группе I, что можно рассматривать как предиктор благоприятного прогноза для пациентов с COVID-19.

Заключение.

1) Среди пациентов старших возрастных групп (более 60 лет) и высоким ИКЧ (более 3 баллов) отмечается больший процент неблагоприятного исхода, после применения ингибитора рецептора ИЛ-6.

2) Высокий уровень ИЛ-6 (более 115 пг/мл), низкий уровень альбумина в крови (менее 31,3 г/л) и низкий PaO_2/FiO_2 (менее 110 мм рт ст) перед применением Тоцилизумаба указывает на высокую вероятность более тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода.

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

4) Не было выявлено достоверной разницы в обеих группах между дозой и сроком введения ингибитора рецептора ИЛ-6 и исходом заболевания.

5) Самыми частыми осложнениями у данной категории пациентов остаются гнойно-септические и тромботические процессы.

6) Быстрое восстановление уровня лимфоцитов в крови с 2-х суток после инфузии Тоцилизумаба может рассматриваться как предиктор благоприятного прогноза.

7) Пациенты, получающие Тоцилизумаб, должны тщательно лабораторно мониторироваться в течение 7 дней после его введения (особенно нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, палочкоядерные лейкоциты, прокальцитонин, тромбоциты, D-димеры) с целью ранней коррекции терапии (усиление антикоагулянтной и нутритивной терапии, назначение или коррекция антибактериальной терапии и др.).

Полученные результаты требуют проведения дальнейшего исследования в этом направлении с увеличением выборки и этапов лабораторного контроля.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 2 статьи в сборнике материалов, 1 тезисы докладов, 1 статья в журнале, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра анестезиологии и реаниматологии УО БГМУ).

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. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis / WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 326(6). – P. 499-518.