



DOI: <https://10.34883/Pl.2022.25.1.004>
УДК 616.98:578.834.1 SARS-CoV-2



Теренин М.А.¹✉, Ялонецкий И.З.², Романова Е.В.¹

¹ 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Предикторы исхода при применении тоцилизумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание и редактирование статьи – М.А. Теренин, концепция и дизайн исследования, редактирование статьи – И.З. Ялонецкий, анализ данных, написание и редактирование статьи – Е.В. Романова.

Подана: 28.12.2021

Принята: 12.01.2022

Контакты: jack_66@mail.ru

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. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исхода заболевания (I группа – выжившие, II группа – умершие). Среди пациентов в возрасте до 60,5 года и с индексом коморбидности Чарлсона $\leq 2,5$ балла прогнозировалась низкая вероятность летального исхода после введения тоцилизумаба. Пациенты, у которых до инфузии тоцилизумаба определялись ИЛ-6 ≤ 101 пг/мл, альбумин в крови $\geq 30,5$ г/л и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 125,5$ мм рт. ст., относились к группе низкого риска летального исхода. Быстрое восстановление уровня лимфоцитов в крови со 2-х суток после инфузии тоцилизумаба может рассматриваться как предиктор благоприятного прогноза.

Ключевые слова: COVID-19, тяжелое течение, тоцилизумаб, интерлейкин-6, альбумин, респираторный индекс

Terenin M.¹, Yalonetski I.², Romanova E.¹

¹ 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Outcome Predictors of Tocilizumab Administration in Patients with Severe COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: M. Terenin participated in developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article; I. Yalonetsky participated in developing the study concept and design and editing the article; E. Romanova performed the data analysis and participated in writing and editing the article.

Submitted: 28.12.2021

Accepted: 12.01.2022

Contacts: jack_66@mail.ru

Abstract

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. All patients were divided into 2 groups depending on the outcome of the disease (group I – survivors, group II – deceased). Among patients under the age of 60.5 years and with a Charlson comorbidity index ≤ 2.5 points, a low probability of death was predicted after the administration of Tocilizumab. Patients who had IL-6 ≤ 101 pg/ml, blood albumin ≥ 30.5 g/L, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 25.5$ mm Hg before the Tocilizumab infusion were at low risk of mortality. The rapid recovery of blood lymphocyte levels from the 2nd day after tocilizumab infusion can be considered as a predictor of the favorable prognosis.

Keywords: COVID-19, severe course, tocilizumab, interleukin-6, albumin, respiratory index

■ ВВЕДЕНИЕ

В процессе своего патогенеза новая коронавирусная инфекция (НКИ) вызывает у части пациентов гиперпродукцию провоспалительных цитокинов с формированием гипериммунного воспалительного ответа (так называемый цитокиновый шторм). Это, в свою очередь, приводит к повреждению различных органов и систем человеческого организма с развитием полиорганной недостаточности, что ухудшает прогноз инфекционного заболевания [1].

Особое место в иммуносупрессивной терапии для купирования цитокинового шторма занимают биологические препараты, направленные на нейтрализацию провоспалительных эффектов интерлейкина-6 (ИЛ-6). Среди них выделяют гуманизированные моноклональные антитела, связывающиеся либо с рецепторами к ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб), либо непосредственно с ИЛ-6 (олокизумаб) [2].

С начала пандемии НКИ выпущено большое количество информации, в том числе крупное рандомизированное исследование RECOVERY, о применении тоцилизумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [3–8]. В Республике Беларусь применение тоцилизумаба рекомендовано в качестве экспериментального лечения пациентов с НКИ приказом Министерства здравоохранения [9–13].

В данном исследовании произведена попытка найти клинико-лабораторные данные, которые могли бы помочь врачу-клиницисту спрогнозировать исход заболевания и вовремя изменить тактику лечения у пациентов, получивших данное лекарственное средство (ЛС).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск закономерностей, которые помогут предопределить исход заболевания у пациентов с тяжелым течением COVID-19, получивших тоцилизумаб.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были проанализированы 120 медицинских карт стационарных пациентов с тяжелым течением COVID-19, получивших тоцилизумаб в период с 3 мая 2020 по 15 июня 2021 г. Все пациенты проходили лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Конечной точкой исследования были выписка пациента из стационара или летальный исход.

В исследуемую группу попали пациенты (n=100) со следующими критериями включения:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) отсутствие беременности;
- 3) информированное согласие пациента на применение экспериментального лечения (тоцилизумаба);
- 4) подтвержденный диагноз COVID-19 (обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки методом ПЦР, специфического антигена, специфических антител и типичная КТ-картина легких);
- 5) прогрессирование дыхательной недостаточности (ДН) у пациента с COVID-19, требующее лечения в ОИТР, на фоне стандартной патогенетической терапии;
- 6) клинико-лабораторные признаки развития цитокинового шторма (быстрое нарастание ДН, резкий подъем температуры тела, повышенный уровень ИЛ-6, быстрое повышение С-реактивного белка (СРБ) – в 3–4 раза по сравнению с исходным уровнем);
- 7) отсутствие признаков бактериальной инфекции (отхождение гнойной мокроты, лейкоцитарный сдвиг влево, увеличение концентрации прокальцитонина (ПКТ));
- 8) применение тоцилизумаба в рекомендованной дозе (4–8 мг/кг, но ≤ 800 мг);
- 9) день заболевания (до 16-го дня с момента появления первых симптомов);
- 10) отсутствие злокачественного онкологического процесса;
- 11) отсутствие иммуносупрессивных состояний (ВИЧ-инфекция, реципиент органов и тканей и др.).

Все пациенты получали глюкокортикостероиды (ГКС) и антикоагулянты в рекомендованных дозировках [9–13]. При появлении признаков бактериальной инфекции, после инфузии тоцилизумаба, пациентам назначалась антибактериальная терапия (АБ-терапия). Наиболее частыми стартовыми антибиотиками в таких ситуациях были карбапенемы (меропенем, имипенем) или цефалоспорины 4-го поколения (цефепим).

Пациенты получали тоцилизумаб (Актемпра, Roche) в виде внутривенной инфузии в дозировке и согласно показаниям, рекомендованным в нормативно-правовых

документах Министерства здравоохранения Республики Беларусь по лечению пациентов с COVID-19 [9–13].

В ходе исследования все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исхода заболевания (I группа – выжившие, II группа – 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) динамика респираторной поддержки до и после применения тоцилизумаба и продолжительность механической вентиляции легких (МВЛ);
- 5) анализ осложнений, повлиявших на исход болезни;
- 6) изменение лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, 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-й этап – до использования тоцилизумаба; 2-й этап – 1-е сутки после инфузии; 3-й этап – 2-е сутки после инфузии; 4-й этап – 3-и сутки после инфузии; 5-й этап – 5-е сутки после инфузии; 6-й этап – 7-е сутки после инфузии.

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica версии 10 и IBM SPSS Statistics версии 23. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные для количественных показателей представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR) (при отклонении распределения от нормального). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни (при сравнении 2 групп). Оценка предиктивной способности показателей производилась с помощью ROC-анализа. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов (Me [IQR]) – 59 [52; 68] лет, среди них мужчин – 54% (табл. 1).

Статистически значимо пациенты во II группе были старше – 67 [58; 71] лет, чем в I группе – 56 [48; 61] лет ($U=658,5$ и $p \leq 0,001$). Достоверных различий по полу между группами выявлено не было ($U=1014,5$ и $p=0,142$). ИКЧ был достоверно выше во II группе – 3 [2; 5] балла, чем в I группе – 2 [1; 3] балла ($U=523,5$ и $p \leq 0,001$).

При проведении ROC-анализа было установлено, что пороговое значение возраста в точке cut-off равно 60,5 года. При возрасте ниже либо равном данному прогнозировалась низкая вероятность летального исхода после введения тоцилизумаба. Чувствительность и специфичность метода составили 65,1 и 71,9% соответственно (рис. 1).

При ИКЧ $\leq 2,5$ балла пациенты относились к группе низкого риска летального исхода (чувствительность 74,4%, специфичность 70,2%).

Статистической значимой разницы между ключевыми временными точками оказания медицинской помощи данной категории пациентов и исходом заболевания выявлено не было (табл. 2).



Таблица 1

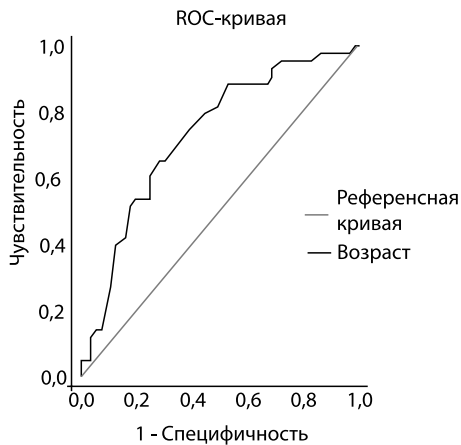
Демографические показатели и структура основной сопутствующей патологии пациентов с тяжелой формой COVID-19, получивших тоцилизумаб

Table 1

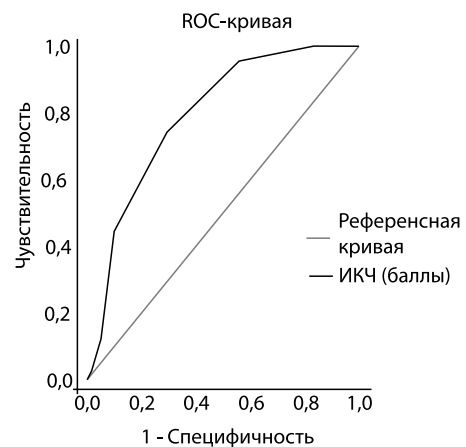
Demographics and pattern of underlying comorbidities in patients with severe COVID-19 who received Tocilizumab

Показатели	I группа (n=57)	II группа (n=43)	Все (n=100)
Возраст, лет; Ме [IQR]	56 [48; 61]	67 [58; 71]	59 [52; 68]
Мужчины, n (%)	35 (61,4)	19 (44,19)	54 (54)
ИКЧ, баллы; Ме [IQR]	2 [1; 3]	3 [2; 5]	2 [1; 3,5]
Сахарный диабет, n (%)	15 (26,32)	19 (40,42)	34 (34)
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²), n (%)	16 (28,07)	21 (48,83)	37 (37)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)			
– артериальная гипертензия	35 (61,4)	37 (86,05)	72 (72)
– коронарная болезнь сердца	4 (7,02)	3 (6,9)	7 (7)
– ОНМК в анамнезе	0 (0)	1 (2,3)	1 (1)
– фибрилляция предсердий	2 (3,5)	2 (4,6)	4 (4)
Бронхиальная астма, n (%)	3 (5,3)	1 (2,3)	4 (4)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.



А



В

Рис. 1. ROC-кривая предиктивной силы возраста (А) и ИКЧ (В) пациентов с тяжелой формой COVID-19 до инфузии тоцилизумаба

Fig. 1. ROC-curve of predictive strength of age and FCI for patients with severe COVID-19 before infusion of Tocilizumab

У 12 пациентов (12%) не удалось выяснить точные сроки начала заболевания на различных этапах оказания медицинской помощи. Полученная суммарная доза ЛС (400 [400; 800] мг) статистически не отличалась в I и II группе ($U=1123$ и $p=0,479$). В основном введение тоцилизумаба происходило в ОИТР (77%).

Данные в табл. 3 демонстрируют, что у пациентов в I группе была раньше начата МВЛ, чем во II группе.

Таблица 2

Ключевые временные точки оказания медицинской помощи пациентам с тяжелой формой COVID-19

Table 2

Key time points of medical care for patients with severe COVID-19

Показатели	I группа (n=57) Me [IQR]	II группа (n=43) Me [IQR]	p
Сутки болезни, на которые поступил в стационар Неизвестно, n (%)	5 [4; 7] 6 (10,5)	5 [4; 6] 6 (13,96)	0,218
Сутки болезни, на которые вводился тоцилизумаб Неизвестно, n (%)	10 [9; 11] 6 (10,5)	10 [9; 12] 6 (13,96)	0,377
Сутки болезни, на которые поступил в ОИТР Неизвестно, n (%)	10 [9; 11] 6 (10,5)	10 [9; 14] 6 (13,96)	0,496
Сутки пребывания в ОИТР	10 [7; 22]	13 [8; 20]	0,729
Сутки болезни, на которые достигнута конечная точка Неизвестно, n (%)	37 [28; 54] 6 (10,5)	25 [16; 33] 6 (13,96)	<0,001

Примечание: сутки болезни отсчитывались с момента появления первых симптомов заболевания.

Таблица 3

Респираторная поддержка у пациентов с тяжелой формой COVID-19, получивших тоцилизумаб

Table 3

Respiratory support for patients with severe COVID-19 who received Tocilizumab

Показатели	I группа (n=57)	II группа (n=43)	p	Все (n=100)
Исходная респираторная поддержка, n (%)				
– оксигенотерапия (без ВПО)	40 (70,18)	26 (60,47)	–	66 (66)
– НИВЛ	10 (17,54)	6 (13,95)		16 (16)
– ИВЛ	7 (12,28)	11 (25,58)		18 (18)
Респираторная поддержка после тоцилизумаба, n (%)				
– оксигенотерапия (без ВПО)	29 (50,88)	0 (0)		29 (29)
– НИВЛ	11 (19,3)	–	–	11 (11)
– НИВЛ>ИВЛ	–	11 (25,58)		11 (11)
– ИВЛ	17 (29,82)	32 (74,42)		49 (49)
Перевод на ИВЛ, n (%)	10 (10)	32 (100)	–	42 (44,4)
Сутки болезни, на которые начата МВЛ; Me [IQR] Неизвестно, n (%)	10 [9; 11] 3 (8,33)	12 [10; 15] 6 (13,96)	0,036 7	–
Сутки на ИВЛ; Me [IQR]	27 [16; 38]	9 [3; 14]	0,0001	–
Сутки на НИВЛ; Me [IQR]	3 [2; 5]	5 [3; 7]	0,2317	–

Примечание: ВПО – высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких, НИВЛ>ИВЛ – при неэффективности оксигенотерапии пациенту применяли НИВЛ, при отсутствии эффекта – переводили на ИВЛ.

Максимальный поток оксигенотерапии на момент инфузии тоцилизумаба статистически не различался в группах и составил 16 [15; 17] л/мин (p=0,841).

Среди всех исследуемых в процессе лечения в ОИТР 21 (21%) пациенту не потребовалась дополнительная респираторная поддержка (табл. 3 и рис. 2). В 53 случаях после введения тоцилизумаба потребовалось применение МВЛ: НИВЛ в 22 случаях (из них 11 пациентам впоследствии потребовался переход на ИВЛ), ИВЛ в 31 случае. По итогам 44,4% всех исследуемых пациентов с COVID-19 были переведены на ИВЛ после инфузии ЛС.

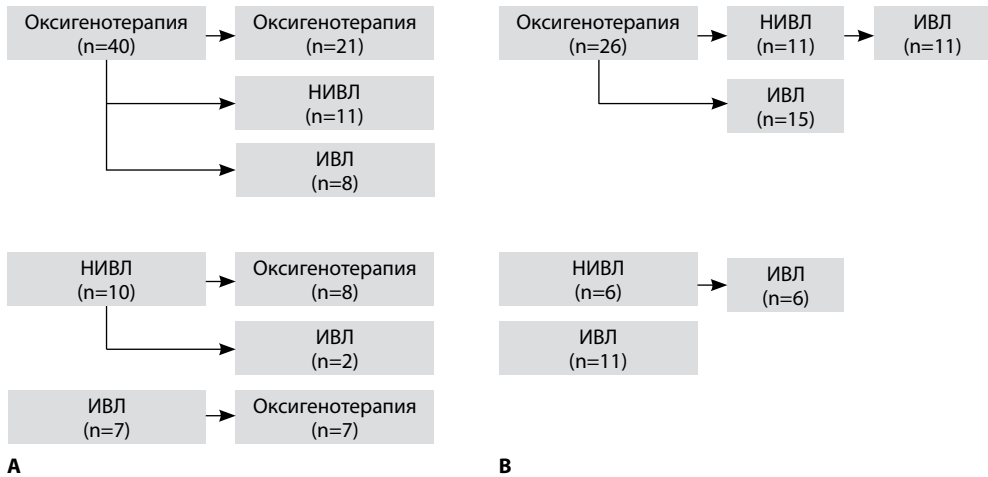


Рис. 2. Динамика респираторной поддержки до и после применения тоцилизумаба в I (А) и II (В) группе
Fig. 2. Dynamics of respiratory support before and after Tocilizumab administration in group I (A) and II (B)

У всех исследуемых на ИВЛ применялся режим с контролем вдоха по давлению (P-SIMV), а на НИВЛ – специальный режим для неинвазивной вентиляции (NIV) или режимы SPONT или CPAP. После использования тоцилизумаба 7 пациентов (35%), исходно находящихся на ИВЛ, и 8 пациентов (53,3%), исходно находящихся на НИВЛ, удалось успешно перевести на кислородотерапию. В итоге успешно были отлучены от ИВЛ 17 (28,33%) пациентов, а от НИВЛ – 19 (51,35%).

Рис. 3 наглядно демонстрирует, что у пациентов, получивших тоцилизумаб, из осложнений преобладали гнойно-септические процессы. Это особенно отмечается у пациентов во II группе.

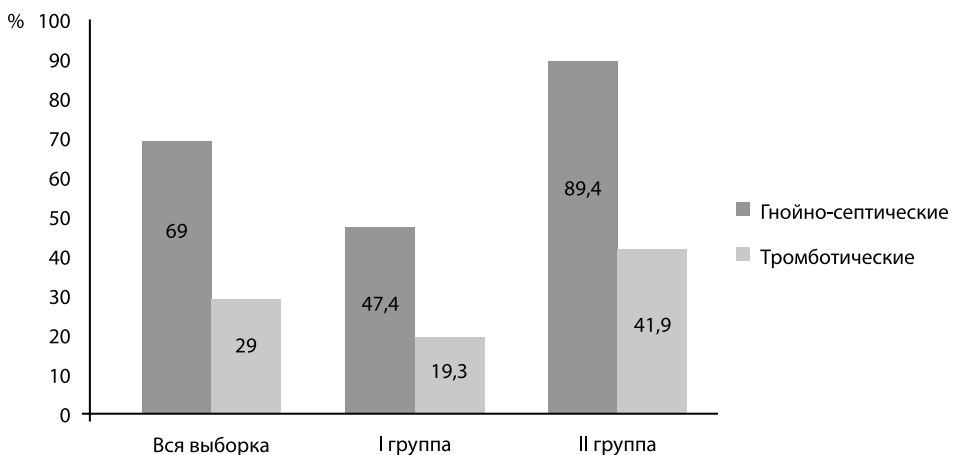


Рис. 3. Наиболее частые осложнения у пациентов с тяжелой формой COVID-19, получивших тоцилизумаб

Fig. 3. The most common complications in patients with Severe COVID-19 treated by Tocilizumab

Более редкими осложнениями, повлиявшими на исход заболевания, у пациентов различных групп были трахеопищеводный свищ (1,8 и 6,98% соответственно), острое повреждение почек (1,75 и 20,93% соответственно) и спонтанный пневмоторакс/пневмомедиастинум (3,5 и 16,28% соответственно).

Таблица 4
Лабораторные показатели перед применением тоцилизумаба в обеих группах
Table 4
Laboratory indicators before Tocilizumab Infusion in both groups

Лабораторные показатели	I группа (n=57) Me [IQR]	II группа (n=43) Me [IQR]	p	Референсные значения
Лейкоциты (10 ⁹ /л) Неизвестно, n (%)	9,455 [7,4; 12,76] 9 (15,79)	10,1 [7,4; 13,3] 4 (9,3)	0,352	4–9
Лимфоциты абс. (10 ⁹ /л) Неизвестно, n (%)	0,919 [0,665; 1,25] 9 (15,79)	0,87 [0,655; 1,24] 4 (9,3)	0,601	1,5–4
ПЯЛ (%) Неизвестно, n (%)	3 [2; 5,5] 9 (15,79)	4 [2; 5] 4 (9,3)	0,956	1–6
Тромбоциты (10 ⁹ /л) Неизвестно, n (%)	229,5 [184; 278] 9 (15,79)	207 [169; 306] 4 (9,3)	0,895	150–450
СОЭ (мм/ч) Неизвестно, n (%)	45 [37,5; 55,5] 9 (15,79)	48 [41; 54] 4 (9,3)	0,59	–
RDW (%) Неизвестно, n (%)	13,2 [12,5; 14,1] 18 (31,58)	13,7 [13,1; 14,7] 22 (51,16)	0,912	11–16
НЛИ Неизвестно, n (%)	8,6 [5,365; 14,07] 9 (15,79)	9,88 [7; 15,17] 4 (9,3)	0,468	–
СРБ (мг/мл) Неизвестно, n (%)	118,7 [82,67; 151,1] 5 (8,77)	134,6 [87,86; 175,6] 2 (4,65)	0,268	0–6
Ферритин (нг/мл) Неизвестно, n (%)	1309,2 [842; 1893,6] 29 (50,88)	1047,9 [493,4; 1510] 22 (51,16)	0,274	20–300
ЛДГ (ЕД/л) Неизвестно, n (%)	477 [392; 589] 38 (66,67)	610 [429; 687,1] 25 (58,14)	0,199	<248
Альбумин (г/л) Неизвестно, n (%)	33 [31; 36] 10 (17,54)	31,3 [28; 34] 10 (23,26)	0,028	35–55
Мочевина (ммоль/л) Неизвестно, n (%)	5,7 [4,8; 8] 4 (7,01)	6,8 [5,3; 7,8] 0 (0)	0,178	2,5–8,33
Креатинин (мкмоль/л) Неизвестно, n (%)	72 [64; 86] 4 (7,01)	72 [62; 85] 1 (2,32)	0,985	44–120
АЛАТ (ЕД/л) Неизвестно, n (%)	54,5 [27,5; 90] 5 (8,77)	42 [28; 68,9] 3 (6,98)	0,302	5–45
АСАТ (ЕД/л) Неизвестно, n (%)	42 [28; 65] 5 (8,77)	43,5 [34,4; 66,6] 3 (6,98)	0,763	До 45
Фибриноген (г/л) Неизвестно, n (%)	7,28 [6,2; 7,95] 8 (14,03)	7,05 [6,15; 8] 4 (9,3)	1,0	2,5–4,75
D-димеры (нг/мл) Неизвестно, n (%)	429 [303; 661,5] 13 (22,81)	528 [330; 1401] 4 (9,3)	0,091	0–250
ИЛ-6 (пг/мл) Неизвестно, n (%)	65,6 [28,8; 112] 7 (12,29)	115 [50,4; 212] 7 (16,28)	0,007	0–4,1
ПКТ (нг/мл) Неизвестно, n (%)	0,09 [0,05; 0,15] 12 (21,05)	0,15 [0,065; 0,27] 7 (16,28)	0,112	0–0,5
PaO ₂ /FiO ₂ (мм рт. ст.) Неизвестно, n (%)	150,9 [125; 179,4] 9 (15,79)	125,5 [101; 149] 6 (13,95)	0,008	–
Лактат (ммоль/л) Неизвестно, n (%)	1,61 [1,29; 1,9] 9 (15,79)	1,6 [1,4; 2] 6 (13,95)	0,802	0,5–1,6

Примечание: ПЯЛ – палочкоядерные лейкоциты, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (отношение нейтрофилов к лимфоцитам в крови). Имеются выпадающие значения.



В табл. 4 приведены лабораторные показатели у пациентов обеих групп с тяжелой формой COVID-19 перед применением тоцилизумаба.

Уровень ИЛ-6 в крови у пациентов до введения тоцилизумаба в I группе (65,6 [28,8; 112] пг/мл) оказался достоверно ниже, чем во II группе – 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 фазе COVID-19 во II группе. Не всем пациентам (14%) удалось определить концентрацию ИЛ-6 по техническим причинам (отсутствие реагента в лаборатории стационара). При уровне ИЛ-6 менее 101 пг/мл пациенты относились к группе низкого риска летального исхода (чувствительность 58,3%, специфичность 74%) (рис. 4).

У пациентов II группы до применения ингибитора рецептора ИЛ-6 определялся более низкий уровень альбумина в крови (31,3 [28; 34] г/л) по сравнению с I группой (33 [31; 36] г/л) ($U=551$ и $p=0,028$ при $n_1=47$ и $n_2=33$). При уровне альбумина более 30,5 г/л пациенты относились к группе низкого риска летального исхода (чувствительность 76,6%, специфичность 48,5%) (рис. 5А).

На момент введения тоцилизумаба респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) у пациентов II группы был ниже (125,5 [101; 149] мм рт. ст.), чем у пациентов I группы (150,9 [125; 179,4] мм рт. ст.), что указывает на более обширный процесс поражения легочной ткани ($U=590,5$ и $p=0,008$ при $n_1=48$ и $n_2=37$). При PaO_2/FiO_2 выше либо равном 125,5 мм рт. ст. прогнозировалась низкая вероятность летального исхода (чувствительность 72,9%, специфичность 51,4%) (рис. 5В).

После введения тоцилизумаба уровень ИЛ-6 не оценивался, поскольку ингибирование рецепторов приводит к резкому повышению интерлейкинов в крови. Также не проводилась оценка ЛДГ, КФК и КФК-МВ ввиду большого количества выпадающих значений в группах.

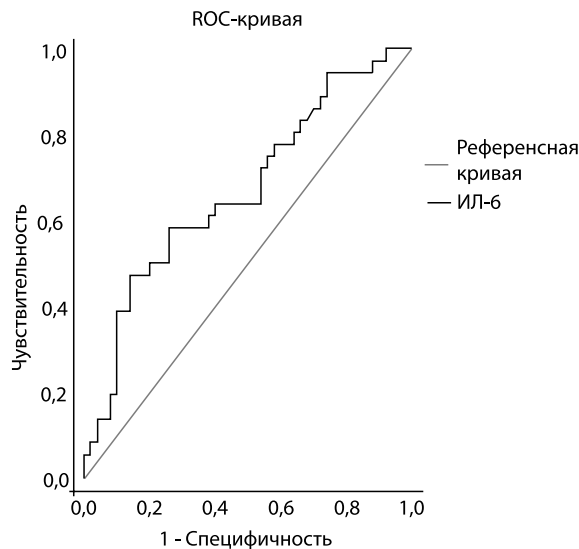


Рис. 4. ROC-кривая предиктивной силы ИЛ-6 у пациентов с тяжелой формой COVID-19 до инфузии тоцилизумаба

Fig. 4. ROC-curve of predictive strength of il-6 in patients with severe COVID-19 before Tocilizumab infusion

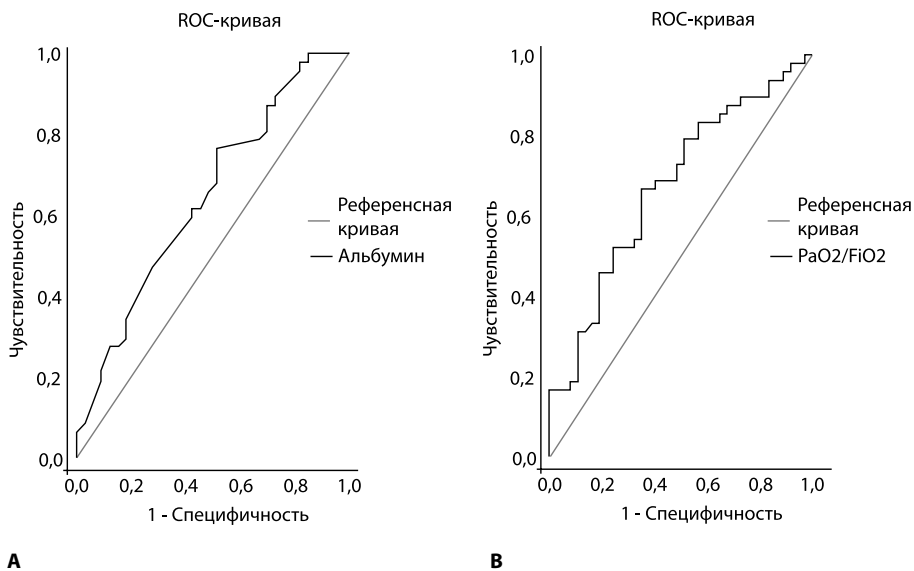


Рис. 5. ROC-кривая предиктивной силы альбумина в крови (А) и респираторного индекса (В) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 до инфузии тоцилизумаба
Fig. 5. ROC-curve of predictive strength of albumin level (A) and respiratory index (B) in patients with severe COVID-19 before Tocilizumab infusion

На 2-е сутки после инфузии тоцилизумаба отмечается более быстрое восстановление количества лимфоцитов в крови в I группе, что можно рассматривать как предиктор благоприятного прогноза для пациентов с COVID-19 (табл. 5).

После инфузии ЛС между группами отмечалось статистически значимое различие (увеличение во II группе) в уровне НЛИ (ко 2-м суткам), СРБ (к 5-м суткам),

Таблица 5
Лабораторные показатели на различных этапах применения тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19

Table 5
Laboratory indicators at different stages of tocilizumab usage in patients with severe COVID-19

Лабораторные показатели	I группа Me [IQR]	n ₁	II группа Me [IQR]	n ₂	p
Лейкоциты (10 ⁹ /л)					
этап 1	9,455 [7,4; 12,76]	48	10,1 [7,4; 13,3]	39	0,352
этап 2	8,65 [6,95; 10,995]	52	9,8 [8,2; 13,08]	37	0,102
этап 3	10,78 [7,95; 12,895]	52	11,29 [8,4; 15,7]	38	0,194
этап 4	10,7 [7,4; 14,1]	53	11,34 [8,4; 16,17]	39	0,228
этап 5	11,35 [9,25; 15,33]	48	14,99 [10,765; 21,55]	36	0,034
этап 6	10,475 [8,8; 15,5]	42	15,9 [10,2; 20,5]	31	0,021
Лимфоциты абс. (10 ⁹ /л)					
этап 1	0,919 [0,665; 1,245]	48	0,87 [0,655; 1,24]	39	0,601
этап 2	0,717 [0,539; 1,029]	52	0,654 [0,508; 1,015]	37	0,819
этап 3	0,9935 [0,686; 1,526]	52	0,704 [0,512; 1,274]	38	0,026
этап 4	0,982 [0,699; 1,545]	52	0,809 [0,56; 1,372]	39	0,077
этап 5	1,475 [0,95; 1,831]	48	0,874 [0,663; 1,567]	36	0,037
этап 6	1,129 [0,837; 1,674]	42	0,896 [0,576; 1,272]	31	0,046

Продолжение таблицы 5

Лабораторные показатели	I группа Me [IQR]	n ₁	II группа Me [IQR]	n ₂	p
Тромбоциты (10 ⁹ /л)					
этап 1	229,5 [184; 278]	48	207 [169; 306]	39	0,895
этап 2	247 [201; 299,5]	52	232 [196; 285]	37	0,57
этап 3	266 [226,5; 319,5]	52	247 [199; 318]	38	0,155
этап 4	289 [222; 325]	53	230 [197; 297]	39	0,019
этап 5	263,5 [222,5; 338]	48	261 [194,5; 312,5]	36	0,262
этап 6	285 [202; 333]	42	206 [168; 273]	31	0,002
ПЯЛ (%)					
этап 1	3 [2; 5,5]	48	4 [2; 5]	39	0,956
этап 2	2 [1; 3]	52	2 [1; 4]	37	0,548
этап 3	2 [1; 4,5]	52	2 [1; 5]	38	0,513
этап 4	2 [2; 4]	52	2 [1; 6]	39	0,687
этап 5	2 [1; 5]	48	3 [2; 5]	36	0,426
этап 6	2 [1; 4]	42	3,5 [2; 7]	30	0,042
НЛИ					
этап 1	8,6 [5,37; 14,07]	48	9,88 [7; 15,17]	39	0,468
этап 2	9,1 [6,08; 18,1]	52	11,13 [7,19; 18,8]	37	0,264
этап 3	8,75 [5,16; 12,79]	52	15,17 [9; 23,5]	38	0,001
этап 4	7,77 [6,111; 11,19]	52	12,57 [7,91; 18,2]	39	0,002
этап 5	7,09 [4,2; 11,25]	48	14,58 [7,4; 18,8]	36	0,001
этап 6	9,44 [4,94; 15]	42	13,22 [7,91; 18,6]	30	0,006
СРБ (мг/мл)					
Этап 1	118,71 [82,67; 151,1]	52	134,64 [87,86; 175,57]	41	0,268
Этап 2	109,63 [57,26; 141,9]	50	114,48 [76,1; 163,45]	33	0,342
Этап 3	48,32 [33,77; 67,1]	45	54,98 [34,2; 80,32]	33	0,45
Этап 4	21,175 [13,65; 30,25]	48	24,79 [16,19; 37,03]	35	0,289
Этап 5	7,6 [5,43; 12,22]	42	10,99 [7,46; 16,28]	34	0,027
Этап 6	4,14 [2,85; 7,26]	33	8,96 [4,35; 29,83]	27	0,001
Общий белок (г/л)					
этап 1	62 [58; 65]	49	62 [58; 65]	41	0,429
этап 2	59 [57; 63]	52	57 [53; 63,2]	39	0,059
этап 3	60 [55; 63]	43	57 [54; 63]	37	0,194
этап 4	58 [54; 62]	50	53,75 [51,35; 57,5]	36	0,003
этап 5	56 [53; 59]	44	52 [47; 59,15]	36	0,043
этап 6	55 [48,7; 58]	35	50 [46; 56]	31	0,121
Альбумин (г/л)					
этап 1	33 [31; 36]	47	31,3 [28; 34]	33	0,028
этап 2	32 [29; 33,45]	48	29 [26; 31,4]	38	0,005
этап 3	31 [28,5; 34]	44	29 [27,2; 31,55]	36	0,041
этап 4	30,3 [29; 34]	45	28 [25,9; 30]	36	0,001
этап 5	31,4 [28; 33,7]	44	28,5 [26; 31,25]	36	0,028
этап 6	30,3 [27; 33,5]	33	28 [25,8; 31]	29	0,019
Мочевина (ммоль/л)					
этап 1	5,7 [4,8; 8]	53	6,8 [5,3; 7,8]	43	0,178
этап 2	6,6 [4,8; 8,1]	51	7,6 [6,1; 9,8]	40	0,035
этап 3	7,3 [5,8; 9,8]	47	8,9 [7; 11,9]	35	0,019
этап 4	8,15 [5,9; 10,4]	50	9,35 [7,3; 12,2]	36	0,047
этап 5	7,9 [6,3; 10,4]	46	10,9 [8,2; 14,2]	37	0,002
этап 6	8,65 [6,55; 11,45]	36	13,1 [7,8; 18,7]	31	0,009
D-димеры (нг/мл)					
этап 1	429 [303; 661,5]	44	528 [330; 1401]	39	0,091
этап 2	408 [304; 856]	43	784,5 [418,5; 2640,5]	32	0,005
этап 3	449,5 [313; 1074]	40	1281,5 [635; 3736]	34	<0,001
этап 4	527 [303; 876]	45	1126,5 [651,5; 3695]	32	<0,001
этап 5	602 [354; 1098,5]	40	1267 [677; 2413]	32	0,003
этап 6	717 [364; 920]	29	1119 [544; 2598]	25	0,019

Окончание таблицы 5

Лабораторные показатели	I группа Me [IQR]	n ₁	II группа Me [IQR]	n ₂	p
РИ (PaO ₂ /FiO ₂)					
этап 1	150,9 [125; 179,4]	48	125,5 [101; 149]	37	0,008
этап 2	149,9 [120; 179,8]	50	141,2 [112,9; 169,5]	36	0,301
этап 3	159,8 [121,8; 193,6]	54	128,5 [94,3; 175]	38	0,026
этап 4	159,5 [142,5; 199,8]	50	138 [108; 164,4]	37	0,002
этап 5	167,5 [151,3; 250]	45	141 [91; 157]	37	<0,001
этап 6	166,6 [142,6; 193,4]	36	129,5 [96,6; 166,1]	32	0,001

Примечание: имеются выпадающие значения.

ПЯЛ (к 7-м суткам) и количестве лейкоцитов в крови (к 5-м суткам). Это можно использовать (при совместном увеличении) как косвенный признак присоединения вторичной бактериальной инфекции и сигнал к своевременному назначению АБ-терапии. На наш взгляд, пациенты, получающие ГКС и ингибитор рецептора ИЛ-6, должны рассматриваться как имеющие потенциальную иммуносупрессию.

Была выявлена статистическая значимая разница между группами в уровне D-димеров (более высокий уровень с тенденцией к росту) и тромбоцитов в крови (падение или сохранение на том же уровне, что и до применения тоцилизумаба), что указывает на сохраняющийся процесс тромбообразования у пациентов II группы. Эти маркеры можно рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза и сигнал к усилению антикоагулянтной терапии.

По сравнению с пациентами I группы, во II группе были выявлены более высокая концентрация мочевины в крови (без увеличения концентрации креатинина в крови), более низкий уровень общего белка и альбумина в крови. В комплексе эти показатели свидетельствуют о недостаточной нутритивной поддержке.

На всех этапах во II группе отмечался более низкий уровень PaO₂/FiO₂ в сравнении с I группой, что указывает на более обширный процесс поражения легочной ткани (предиктор неблагоприятного прогноза).

■ ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов в возрасте до 60,5 года и с ИКЧ ≤ 2,5 балла прогнозировалась низкая вероятность летального исхода после введения тоцилизумаба.
2. Не было выявлено достоверной разницы в обеих группах между дозой и сроком введения ингибитора рецептора ИЛ-6 и исходом заболевания.
3. Своевременное применение МВЛ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 снижает риск летального исхода.
4. Самыми частыми осложнениями у данной категории пациентов остаются гнойно-септические и тромботические процессы.
5. Пациенты, у которых до инфузии тоцилизумаба определялись ИЛ-6 ≤ 101 пг/мл, альбумин в крови ≥ 30,5 г/л и PaO₂/FiO₂ ≥ 125,5 мм рт. ст., относились к группе низкого риска летального исхода.
6. Быстрое восстановление уровня лимфоцитов в крови со 2-х суток после инфузии тоцилизумаба может рассматриваться как предиктор благоприятного исхода.
7. Пациенты, получающие тоцилизумаб, должны тщательно лабораторно мониторироваться в течение 7 дней после его введения (особенно НЛИ, ПЯЛ, ПКТ,

тромбоциты, D-димеры) с целью ранней коррекции терапии (усиление антикоагулянтной и нутритивной терапии, назначение или коррекция АБ-терапии и др.). Полученные результаты требуют проведения дальнейшего исследования в этом направлении с увеличением выборки и этапов лабораторного контроля.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mehta P, McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
2. Ghosn L., Chaimani A., Evrenoglou T. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013881. DOI: 10.1002/14651858.CD013881.
3. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
4. Rosas I. O. Bräu N., Waters M. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N. Engl J. Med*. 2021;384:1503–1516. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.
5. Hermine O., Mariette X., Tharaux P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
6. Xu X., Han M., Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
7. Cortegiani A., Ippolito M., Greco M. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology*. 2020;27(1):52–60. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003.
8. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330.
9. On certain issues of providing medical care to patients with COVID-19 infection. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No 488 dated 04.24.2020. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/488.pdf> (accessed 05 December 2021) (in Russian).
10. On the provision of medical care to patients with COVID-19 infection. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No 615 dated 06.05.2020. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/615.pdf> (accessed 05 December 2021) (in Russian).
11. On the issues of treating patients with COVID-19 infection. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No 690 dated 01.07.2020. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/690.pdf> (accessed 05 December 2021) (in Russian).
12. On some issues of providing medical care to patients with COVID-19 infection. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No 1106 dated 20.10.2020. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/1106.pdf> (accessed 05 December 2021) (in Russian).
13. On amendments to the orders of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 5, 2020 № 615 and April 15, 2020 № 433. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No 1195 dated 11.11.2020. Available at: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/lech/2020-1/covid-19/1195.pdf> (accessed 05 December 2021) (in Russian).