

УДК 616.98:578.834.1-085.373

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА  
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

*Шостак М. Р., Дорошевич К. Н.*

**Научный руководитель: к.м.н. С. В. Коньков**

**Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

***Введение***

Тоцилизумаб — это препарат, содержащий гуманизированные моноклональные антитела против рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6). ИЛ-6, секретируемый моноцитами и макрофагами, является одним из основных факторов иммунологического ответа и симптомов у пациентов с цитокиновым штормом, возникающим при тяжелом течении коронавирусной инфекции COVID-19.

Терапия тоцилизумабом указана в качестве варианта лечения тяжелых или критических случаев инфекции COVID-19 с повышенным уровнем ИЛ-6 в Национальных клинических рекомендациях Китайской Народной Республики по лечению COVID-19. Рекомендуемая доза составляет 4–8 мг/кг или 400 мг внутривенно однократно с возможностью повторения дозы через 12 ч (не более 800 мг/сут). Имеются первые сообщения о положительном клиническом опыте применения тоцилизумаба для лечения COVID-19, хотя оптимальные сроки введения тоцилизумаба и критический порог ИЛ-6 еще не определены [1].

***Цель***

Оценить эффективность применения тоцилизумаба в лечении инфекции COVID-19 среди пациентов, получавших респираторную поддержку в виде искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

***Материал и методы исследования***

Проведен анализ 43 стационарных карт пациентов мужского и женского пола, проходивших лечение коронавирусной инфекции COVID-19 с и без использования тоцилизумаба, в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) Учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в период с сентября 2020 г. по сентябрь 2021 г.

Пациенты получали респираторную поддержку в виде ИВЛ. 1 группа (Г1), состоявшая из 36 пациентов, в лечении которых исследуемый препарат не использовался, и 2 группа (Г2), состоящая из 7 пациентов, получавших терапию с использованием тоцилизумаба.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 12.5 и «Microsoft Excel 2019».

Сравнение между группами качественных показателей проводилось с помощью критерия Фишера,  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Манна — Уитни (U), t-критерия Стьюдента. Различия между анализируемыми группами считались значимыми при  $p < 0,05$ .

***Результаты исследования и их обсуждение***

Средний возраст пациентов в Г1 составил 62,8 лет (30; 87), в Г2 — 63 года (47; 78) ( $p = 0,86$ ;  $Z = 0,18$ ).

По количеству проведенных койко-дней, среднее значение в Г1 составило 11,9 (2; 37), а в Г2 — 11,3 (1; 22) койко-дней ( $p = 0,84$ ;  $t = 0,2$ ).

Коронавирусная инфекция средней степени тяжести в Г1 была выявлена у 5 (13,8 %) пациентов, в Г2 случаи не были зарегистрированы ( $p = 0,29$ ).

COVID-19 тяжелой степени в Г1 была выявлена у 31 пациента, в Г2 — у 7 пациентов (86,1 и 100 % соответственно) ( $p = 0,29$ ).

Основное заболевание осложнялось дыхательной недостаточностью (ДН) 1 степени в Г1 — у 3 (8,3 %) пациентов, в Г2 данное осложнение не наблюдалось ( $p = 0,42$ ); ДН 2 степени в Г1 была выявлена у 9 пациентов, в Г2 — у 1 пациента (25 и 14,3 % соответственно) ( $p = 0,54$ ); ДН 3 степени в Г1 у 24 (66,7 %) пациентов, в Г2 — у 6 (85,7 %) пациентов ( $p = 0,31$ ).

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялись: артериальная гипертензия (АГ) — в Г1 у 20 (55,6 %) человек, в Г2 — у 4 (57,1 %) ( $p = 0,94$ ); ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в Г1 у 31 (86,1 %) пациента, в Г2 — у 6 (85,7 %) ( $p = 0,98$ ); легочная гипертензия (ЛГ) — в Г1 у 13 (36,1 %) пациентов, в Г2 — у 2 (28,6 %) пациентов ( $p = 0,7$ ).

В ходе научной работы нами были рассмотрены средние (mean), минимальные (min) и максимальные (max) значения показателей данных общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови (БАК) и коагулограммы в двух исследуемых группах.

По данным ОАК были получены следующие результаты: наибольшую значимость имел единственный показатель лимфоцитов (Lm) при выписке ( $p = 0,004$ ;  $t = -3,01$ ), Данные показатели доказывают наличие вирусной инфекции (таблица 1).

Таблица 1 — Данные ОАК пациентов в Г1 и Г2.  $p$  — критерий значимости;  $t$  — критерий Стьюдента;  $Z$  — критерий Манна — Уитни

Параметр	1 группа			2 группа			Значение $p$ ; $Z$ ; $t$
	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	
Лейкоциты (Le) при поступлении в стационар ( $10^9/\Delta$ )	12,4	4	32,6	12,3	4,8	20,9	$p = 0,96$ ; $t = 0,04$
Le при выписке ( $10^9/\Delta$ )	15,4	1,8	37,4	17,5	4,7	27,1	$p = 0,57$ ; $t = -0,57$
Сегментоядерные нейтрофилы (Ne С) при поступлении в стационар (%)	81,3	55	95	81,4	63	94	$p = 0,98$ ; $t = -0,02$
Ne С при выписке (%)	82,7	43	95	80	53	94	$p = 0,62$ ; $t = 0,5$
Лимфоциты (Lm) при поступлении в стационар (%)	9,1	1	30	12,1	1	28	$p = 0,35$ ; $t = -0,94$
Lm при выписке (%)	4,1	1	11	10,8	2	31	$p = 0,004$ ; $t = -3,01$
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) при поступлении в стационар (Мм/ч)	21,1	1	61	19,3	5	52	$p = 0,79$ ; $t = 0,26$
СОЭ при выписке (Мм/ч)	25,7	2	82	25,3	8	67	$p = 0,96$ ; $t = 0,05$

Результаты коагулограммы и БАК представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Данные коагулограммы и БАК пациентов в Г1 и Г2.  $p$  — критерий значимости;  $t$  — критерий Стьюдента;  $Z$  — критерий Манна — Уитни

Параметр	1 группа			2 группа			Значение $p$ ; $Z$ ; $t$
	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	
Д-димеры при поступлении (Мкг/мл)	1803,9	308,9	4723,6	1324,2	457,2	3533,1	$p = 0,31$ ; $t = 1,02$
Д-димеры при выписке (Мкг/мл)	2477,3	238,8	5000	2275,1	898,5	5000	$p = 0,48$ ; $Z = 0,7$
Общий билирубин при поступлении (Мкмоль/л)	13,3	2,8	35,3	25,7	6,2	105,7	$p = 0,05$ ; $t = -2$
Общий билирубин при выписке (Мкмоль/л)	14,1	2	67,9	23,8	7,7	77,7	$p = 0,09$ ; $t = -1,7$
АлАТ при поступлении (Ед/л)	35,1	14	79	30,4	10	70	$p = 0,47$ ; $t = 0,72$
АлАТ при выписке (Ед/л)	51,7	13	232	47,1	15	97	$p = 0,83$ ; $t = 0,22$
АсАТ при поступлении (Ед/л)	50,9	16	153	68,8	17	310	$p = 0,38$ ; $t = -0,89$
АсАТ при выписке (Ед/л)	64,7	15	362	61,8	33	128	$p = 0,92$ ; $t = 0,1$
С-реактивный белок (СРБ) при поступлении (Мг/л)	86,4	6,2	632	52,6	12	96	$p = 0,42$ ; $t = 0,81$
СРБ при выписке (Мг/л)	87,1	8,2	232,2	93,9	26,5	140	$p = 0,7$ ; $t = -0,38$

По результатам исследования коагулограммы и БАК статистическую значимость не имел ни один из представленных параметров, что связано с недостаточным количеством зафиксированных клинических наблюдений (таблица 2).

Средняя продолжительность респираторной поддержки в Г1 составила в среднем 10,5 дней (2; 27), а в Г2 — 10,9 дней (1; 21) ( $p = 0,89$ ;  $Z = -0,13$ ).

#### **Выводы**

На основе проведенного исследования мы можем сделать следующие выводы: по количеству проведенных койко-дней в Г1 средний показатель практически равен показателю Г2 (11,9 против 11,3 койко-дней;  $p = 0,84$ ;  $t = 0,2$ ).

По данным ОАК были получены следующие результаты — наибольшую значимость имел показатель  $Lm$  при выписке ( $p = 0,004$ ;  $t = -3,01$ ). По результатам исследования коагулограммы и БАК статистическую значимость не имел ни один из исследуемых параметров, что объясняется малым количеством клинических наблюдений.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. COVID-19: Этиология, клиника, лечение / М. Ю. Щелканов [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2020. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-etiologya-klinika-lechenie> (дата доступа: 14.03.2022).