

ТОЦИЛИЗУМАБ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

¹Марук А. И., ²Ключник Е. В., ¹Потапчик А. Л.

¹Гродненский государственный медицинский университет,
²Гродненская областная инфекционная клиническая больница,

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Цыркунов В. М.

Актуальность. Цитокиновый шторм (ЦШ) в виде неконтролируемого выброса в кровь большого количества различных провоспалительных цитокинов играет одну из главных ролей в патогенезе осложнений COVID-19, ставших причиной смерти у 28% пациентов. В связи с этим, по рекомендации ВОЗ, для устранения ЦШ стали эмпирически применять блокаторы различных цитокинов IL-6, IL-1, IFN, TNF, JAK, включая «тоцилизумаб» (ТМ), представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG₁, обладающее иммунодепрессивным действием.

В инструкции по применению ТМ среди показаний приведена только одна болезнь: ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых. Указано, что ТМ проявляет клинический эффект в уменьшении субъективных и объективных признаков ревматоидного артрита, начиная со 2-й недели в течение 3-х и более лет.

Среди очень частых побочных эффектов ТМ указано развитие инфекций верхних дыхательных путей, а противопоказаниями для его применения являются «активные инфекционные заболевания», по поводу которых приведены «особые указания», в которых на первом месте обозначено: «не следует начинать лечение ТМ у пациентов с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапию ТМ следует прервать до устранения инфекции».

Исходя из прямых противоречий рекомендаций ВОЗ, официальной инструкции по применению ТМ, а также неоднозначных заключений об эффективности ТМ при COVID-19, приведенных в литературе, нами проведена клиничко-лабораторная оценка применения ТМ в комплексной терапии в нашей клинике (эффект монотерапии ТМ не оценивался).

Цель. Оценить динамику основных клиничко-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 в процессе лечения ТМ в составе комплексной терапии.

Методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезней (форма № 003/У) 152 пациентов областного инфекционного стационара с диагнозом COVID-19, подтвержденным клинически и лабораторно (РНК SARS-CoV-2 в ПЦР), получавших в составе комплексной терапии ТМ по рекомендуемой протоколами схеме. Средний возраст пациентов составил 58 лет, мужчин – 69/45,4%, женщин – 83/54,6%.

Согласно протоколу, введение ТМ рекомендовано пациентам с тяжелой формой COVID-19 и прогрессирующей острой дыхательной недостаточностью (ОДН), в частности:

- повышенным уровнем ИЛ-6 на фоне прогрессирования дыхательной недостаточности (Приказ МЗ РБ № 900 от 21.07.2021 г., 1195 от 11.11.2020 г.);
- на оксигенотерапии 5-20 л/мин при быстро увеличивающейся потребности в кислороде и прогрессивном росте СРБ и/или фибриногена, и/или абсолютной лимфопении $<0,8 \times 10^9/\text{л}$;
- в течение 72 часов после госпитализации, на высокопоточную оксигенацию или неинвазивную ИВЛ с быстро увеличивающейся потребностью в кислороде и повышенными СРБ и/или фибриноген, и/или абсолютная лимфопения $<0,8 \times 10^9/\text{л}$), при одновременном применении дексаметазона в дозе 8 мг/сутки;
- в течение менее 24 часов после поступления в ОАР, требующим ИВЛ или ЭКМО, при одновременном применении Дексаметазона.

Методами субъективного (!) контроля стал мониторинг клинических и лабораторных показателей до и после (1-3 сутки после введения) ТМ, включая общее состояние, длительность гипертермии более 2-х суток, сатурацию, потребность в кислороде, уровень ИЛ-6, печеночных аминотрансфераз.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета «Статистика», v.10 и программы Excel.

Результаты и их обсуждение. Средний срок введения ТМ по протоколу составил 9,6 суток от начала болезни схеме, причем 103/67,8% получили ТМ с 4 по 10 день, 41/27% – с 11 по 14 день, 8/5,3% – с 15 по 23 день от манифестации заболевания. ТМ применен в составе комплексной терапии COVID-19 одновременно с ГКС у 134/88,2%, антибиотиками – у 38/22,4% пациентов.

На момент введения ТМ у 80/52,6% пациентов диагностирована тяжелая, у 72/47,4% – среднетяжелая степень тяжести. Степень дыхательной недостаточности ДН0 была – у 7/4,6%, ДН1 – у 98/ 64,5%, ДН2 – у 46/30,3%, ДН3 – у 1/0,6% пациентов. Уровень сатурации 97-99% был у 64/42,1%, 91-96% – у 85/55,9%, менее 90% – у 3/2,00%. Дотацию кислородо-воздушной смеси получали 135/88,8%, из них до 5 л/мин – 62/45,9%, 6-10 л/мин – 42/31,1%, более 10 л/мин – 31/22,9% пациентов.

После введения ТМ уровни сатурации у 3/2,00% пациентов остались меньше 90, показатели 91-96% зарегистрированы у 46/30,2%, 97-99% – у 103/67,8% пациентов. Необходимость дотации кислорода через лицевую маску сохранилась у 141 пациента (92,8%), из них до 5 л/мин – 55 чел. (36,2%), 6-10 л/мин – 41 чел. (26,9 %), более 10 л/мин – 45 чел. (29,6 %). У 11 пациентов не требовалась дотация кислородо-воздушной смеси (7,3 %).

Уровень ИЛ-6 в крови перед назначением ТМ определялся у 91/59,8% пациента и составил: до 10 пг/мл у 10/10,9% пациентов, 11-20 пг/мл – 21/23,1%, 21-30 пг/мл – 18/19,8%, 31-40 пг/мл – 9/9,9%, 41-50 пг/мл – 6/6,6%, 51-60 пг/мл

– 9/9,9%, 61-80 пг/мл – 5/5,5%, 81-100 пг/мл – 5/5,5%, более 100 пг/мл – 8/8,8% пациентов.

Контроль уровня IL-6 проведен на 1-3 день после введения ТМ у 54/35,5% пациентов: более 100 пг/мл отмечен у 7/13% пациентов, снижение до нормы зафиксировано только у 2/0,84% пациентов.

Уровень печеночных ферментов до введения ТМ не превышал 5 норм у всех обследованных. На фоне терапии ТМ рост активности АсАТ, АлАТ произошел у 29/19% пациентов, причем у 8/27,6% отмечено увеличение АлАТ более 100 Ед/л.

В процессе терапии и после введения ТМ ухудшение общего состояния отмечено у 3/1,97% пациентов, у 105/69% нормализовалась температура в течение суток после введения ТМ. Летальный исход зафиксирован у 6 (4%) пациентов, получавших ТМ.

Выводы. Объективно оценить влияние ТМ на изучаемые клинико-лабораторные показатели невозможно, так как ТМ назначался в составе комплексной терапии, среди которой были лекарственные средства, обладающие противовирусным и противовоспалительным (антицитокиновым) эффектом, включая ГКС.

Сроки и показания для введения ТМ не соответствовали протоколу. Всем пациентам ТМ вводился позже 4-го дня от начала болезни, в 72/47,4% случаев ТМ был назначен при среднетяжелой форме болезни, в 17/11,2% случаев – пациентам, не получавшим кислородотерапию.

Применение ТМ не по показаниям, без доказательной базы и наличием противопоказаний является нарушением требований Принципов надлежащей клинической практики и не соответствует инструкции по применению ТМ. В основе противоречий находятся разные по этиологии и патогенезу болезни: ревматоидный артрит как хроническая аутоиммунная патология, когда лечение иммунодепрессантом пролонгированного действия показано и способно стабилизировать хронический аутоиммунный процесс, и острая инфекционная болезнь (COVID-19), для лечения которой показано назначение в первые дни (часы) противовирусных средств, а при угрозе или развитии осложнений – ГКС, коротким курсом. Попытка блокировать «цитокиновый шторм», представленный десятками/сотнями провоспалительных цитокинов лишь одним моноклоном (ТМ), является нелогичной, тем более с иммунологической точки зрения противопоказанной, так как иммуносупрессивный эффект ТМ сохраняется несколько лет, а IL-6 необходим организму постоянно.

Не исключаем определенную роль ТМ в развитии постковидного синдрома и повторных заболеваний, связанных с пролонгированным дефицитом IL-6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Efficacy of Tocilizumab Therapy in Different Subtypes of COVID-19 Cytokine Storm Syndrome / O. Oliynyk [et al.] // Viruses. –2021. – Vol. 13(6). – P. 1067. doi: 10.3390/v13061067. PMID: 34205217; PMCID: PMC8229480.

2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management / A.U. Anka [et al.] // Scand J Immunol. – 2021. – Vol. 93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33190302; PMCID: PMC7744910.

3. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / Z. T. Matthew [et al.] // Nature Reviews Immunology. – 2020. – Vol. 20(6). – P. 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346093; PMCID: PMC7187672.

4. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June // Science. – 2020. – Vol. 368(6490). – P. 473-474. doi: 10.1126/science.abb8925. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32303591

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА ПО ДАННЫМ БИОПСИЙ В ГРОДНО И ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2020 ГОД

Михайлов Н. П., Рожко А. Ю.

Гродненский государственный медицинский университет,

Научный руководитель: канд. мед. наук, ст. препод. Лагодская И. Я.

Актуальность. За последние пять лет доля болезней органов пищеварения в структуре общей заболеваемости возросла. В структуре заболеваний органов пищеварения во всех возрастных группах преобладают гастриты и дуодениты, на втором месте у детей и подростков – другие болезни кишечника, а у взрослых старшего трудоспособного возраста – болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. Эффективность и скорость лечения большинства заболеваний органов пищеварения во многом зависит от своевременности выявления заболевания и качества медицинской помощи.

Цель. Определение частоты встречаемости клинико-морфологических форм заболеваний желудка в г. Гродно и Гродненской области и выявление их характерных особенностей.

Методы исследования. Данные гистологического исследования различных патологий желудка за 2020 год в г. Гродно и Гродненской области. Произведена выборка заболеваний по различным признакам. Все количественные показатели подвергнуты стандартной статистической обработке.

Результаты и их обсуждение. За 2020 год в Гродно и Гродненской области было выявлено 646 случаев заболеваний желудка, из которых на хронический гастрит пришлось (ХГ) – 560 (86,68%). Среди хронических гастритов преобладал хеликобактерный гастрит (ХХГ) – 446 (79,64%); аутоиммунный гастрит встречался (АХГ) в 70 случаях (12,5%), химический гастрит наблюдался (ХимГ) в 44 случаях (7,86%).