

Клинико-лабораторные и лучевые параметры, ассоциируемые с различными исходами новой коронавирусной инфекции (COVID-19) тяжелого течения с пневмонией у пациентов, получавших тоцилизумаб

О.Н. Титова¹, В.А. Волчков^{2,3}, Н.А. Кузубова¹, А.Г. Козырев¹,
Е.В. Волчкова⁴, И.Ю. Крошкина³

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Clinical laboratory and radiation parameters associated with different outcomes of severe new coronavirus infection (COVID-19) with pneumonia in patients receiving tocilizumab

O. Titova¹, V. Volchkov^{2,3}, N. Kuzubova¹, A. Kozyrev¹,
E. Volchkova⁴, I. Kroshkina³

¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² St. Petersburg State University

³ City multidisciplinary hospital N 2, St. Petersburg

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется высокой заболеваемостью и летальностью. Для противовоспалительной терапии COVID-19 используются ингибиторы рецепторов интерлейкина-6, в том числе тоцилизумаб. **Цель исследования:** сопоставить клинико-лабораторные и лучевые параметры выживших и скончавшихся больных COVID-19 тяжелого течения с пневмонией, получавших тоцилизумаб, и выявить показатели, которые ассоциировались с различными исходами заболевания. **Материалы и методы.** Изучены

медицинские документы 31 госпитализированного больного COVID-19, получавшего однократную дозу тоцилизумаба 400 мг. К 1-й группе были отнесены пациенты, которых впоследствии выписали с улучшением (17 больных), ко 2-й группе — скончавшиеся (14 больных). Для обработки применялись методы параметрической и непараметрической статистики. **Результаты.** Состояние больных 2-й группы уже при поступлении оценивалось как тяжелое чаще, чем в 1-й группе ($p=0,022$). Только 4 пациента 1-й группы и все больные 2-й группы курировались в реанимационном отделении; к ИВЛ прибегали исключительно

во 2-й группе ($p < 0,001$). Группы различались в отношении уровня SpO_2 ($p = 0,023$) и концентрации С-реактивного белка (СРБ) в приемном отделении ($p = 0,047$), а также по объему поражения легочной паренхимы ($p = 0,027$). Тоцилизумаб назначался в сопоставимые сроки от начала заболевания. Ко дню его применения во 2-й группе наблюдалось повышение отношения нейтрофилы/лимфоциты в периферической крови (ОНЛ) ($p = 0,026$). Через 5–7 дней после введения ОНЛ возрастало еще значительно, $p = 0,045$ ($p = 0,007$ по сравнению с исходным уровнем). В 1-й группе динамика ОНЛ была недостоверной. Уровень ферритина в крови у больных из 1-й группы ко дню назначения тоцилизумаба был ниже, чем во 2-й группе ($p = 0,014$), и после лечения уменьшался ($p = 0,01$), в отличие от 2-й группы. Достоверным в 1-й группе было и снижение концентрации СРБ после назначения тоцилизумаба ($p = 0,001$). **Выводы.** Погибшие больные COVID-19, получавшие тоцилизумаб, отличались от выживших исходно более тяжелым течением заболевания, более выраженной гипоксемией, а также объемом поражения легочной ткани и лабораторными отклонениями, включая уровни ОНЛ, СРБ и ферритина. Мониторинг перечисленных показателей представляется необходимым для оценки течения болезни и принятия решения о проведении противовоспалительной терапии COVID-19 тоцилизумабом.

Ключевые слова: COVID-19, тоцилизумаб, сатурация крови кислородом, отношение нейтрофилы/лейкоциты в периферической крови, С-реактивный белок, ферритин

Summary

Introduction. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) is characterized by high morbidity and mortality. Interleukin-6 receptor inhibitors, including tocilizumab, are used for the anti-inflammatory therapy of COVID-19. The aim of the study was to compare the clinical, lab and radiation characteristics of surviving and deceased patients with severe COVID-19 and pneumonia caused by SARS-CoV-2 who received tocilizumab and identify features

that were associated with various outcomes. **Methods.** The medical records of 31 hospitalized COVID-19 patients were studied. All patients received a single dose of tocilizumab 400 mg. Two groups were created. Group 1 included 17 patients who were discharged with improvement, Group 2–14 fatal cases. The methods of parametric and nonparametric statistics were used for processing. **Results.** The condition of patients from Group 2 more often than in Group 1 was assessed as severe already at admission, $p = 0,022$. Only 4 patients from Group 1 and all patients from Group 2 were allocated to the intensive care unit; the mechanical ventilation was used exclusively in group 2, $p < 0,001$. The groups differed in terms of the SpO_2 level, $p = 0,023$, and the concentration of C-reactive protein (CRP) at admission, $p = 0,047$, as well as in the volume of lung tissue damage, $p = 0,027$. Tocilizumab was administered to all patients within a comparable period from the onset of the disease. There was an increase in the neutrophil/lymphocyte ratio in peripheral blood (NLR) by the day of its administration in Group 2, $p = 0,026$. The NLR level increased even more significantly within 5–7 days after administration, $p = 0,045$ ($p = 0,007$ compared to baseline). The NLR value in Group 2 changed insignificantly. The blood ferritin level in patients from Group 1 by the day of tocilizumab administration was lower than in Group 2, $p = 0,014$, and decreased after the treatment, $p = 0,01$, in contrast to Group 2. The decrease in the CRP concentration after the appointment of tocilizumab in Group 1 was also significant, $p = 0,001$. **Conclusions.** The deceased COVID-19 patients who received tocilizumab were characterized, compared with the survivors, by the initially more severe course of the disease, more pronounced hypoxemia, as well as the volume of lung tissue damage and laboratory abnormalities, including the levels of NLR, CRP and ferritin. Monitoring of these indicators appears to be necessary to assess the course of COVID-19 and make a decision on the anti-inflammatory therapy with tocilizumab.

Keywords: COVID-19, tocilizumab, blood oxygen saturation level, neutrophils to lymphocytes ratio in peripheral blood, C-reactive protein, ferritin

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, начавшаяся в конце 2019 г. (COVID-19) и официально подтвержденная Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г., приобретает все более актуальное медико-социальное значение. Уровень заболеваемости, несколько снизившийся к лету 2020 г., осенью вновь стал демонстрировать рост. По официальным данным, ко времени написания статьи

в мире было подтверждено около 100 млн случаев COVID-19, в том числе более 2 млн — с летальным исходом [1].

Хотя у значительной части больных COVID-19 заболевание протекает в легкой или даже в бессимптомной форме, инфекция способна приобретать крайне тяжелое и фатальное течение, особенно у пожилых пациентов и при фоновой сопутствующей патологии [2, 3]. Такие случаи часто ассоциируются с синдромом «цитокинового шторма» (СЦШ).

Синдром «цитокинового шторма» относится к состояниям, объединяемым клиническим фенотипом системного воспаления, полиорганной недостаточности, гиперферритинемии и, при отсутствии лечения, с высокой вероятностью приводящим к летальному исходу. Он связан с выработкой чрезмерного количества медиаторов воспаления и является отражением неконтролируемой активации и амплификации иммунной системы. СЦШ развивается в рамках как инфекционных, так и ревматических или онкологических заболеваний [4]. Клинические черты СЦШ могут быть объяснены эффектами таких провоспалительных цитокинов, как интерферон- γ , фактор некроза опухолей- α , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18. Повышение концентрации перечисленных цитокинов приводит к миграции макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов из циркуляции в очаг инфекции, что сопровождается прогрессирующей дисфункцией эндотелия, повреждением сосудистых барьеров, полиорганной недостаточностью. Повреждение легких как одного из органов-мишеней SARS-CoV-2 может при этом прогрессировать вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома [5].

Рекомендации по терапии СЦШ в рамках COVID-19 продолжают уточняться вплоть до настоящего времени. В соответствии с выводами National Institutes of Health, 2020, препаратами выбора в такой ситуации являются системные глюкокортикостероиды. В случаях, когда их применение по каким-либо причинам невозможно, госпитализированным больным может назначаться селективный ингибитор янускиназы (JAK — семейство ферментов, регулирующих трансдукцию сигнала в иммунные клетки) барицитиниб в комбинации с ремдесивиром. Другие молекулы с противовоспалительной активностью, в частности, антагонист рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб, из-за недостатка убедительных данных об их эффективности и безопасности могут использоваться только в рамках клинических исследований [6].

В отечественных федеральных рекомендациях [7] применение биотехнологических препаратов изложено шире. Рассматривается назначение ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, левилимаб), ИЛ-1 β (канакинумаб), а также ингибиторов янускиназы барицитиниба и тофацитиниба. Показания к таргетной терапии COVID-19 дифференцируются следующим образом: тоцилизумаб, сарилумаб и канакинумаб предлагается использовать при тяжелом течении заболевания, барицитиниб, тофацитиниб, олокизумаб и левилимаб — в случае средней степени тяжести. Введение тоцилизумаба рекомендуется, в частности, если лихорадка выше 38 °C продолжается дольше 5 дней, а уровень СРБ превышает 60 мг/л или нарастает в 3 раза на 8–14-й дни заболевания. Вместе с

тем в рекомендациях не сообщается, насколько целесообразно начинать подобную терапию раньше при более агрессивном течении COVID-19.

Недавно опубликованный метаанализ 23 наблюдательных исследований (6279 пациентов, в том числе 1897 больных COVID-19, получавших тоцилизумаб, и 4382 — «стандартную» терапию), показал преимущества применения анти-ИЛ-6 терапии [8]. В группе тоцилизумаба общая летальность оказалась ниже: разница рисков $-0,06$, 95% доверительный интервал $-0,12...-0,02$ ($p=0,03$). Разница становилась заметнее, когда анализировались только случаи с тяжелым течением вирусной инфекции: $-0,12$, 95% доверительный интервал $-0,18...-0,06$ ($p<0,01$). Кроме того, в этой подгруппе уменьшалась необходимость назначения искусственной вентиляции легких: $-0,11$, 95% доверительный интервал $-0,19...-0,02$ ($p=0,01$).

Цель исследования

Сопоставить клинико-лабораторные и лучевые параметры выживших и скончавшихся больных COVID-19 тяжелого течения с пневмонией, получавших тоцилизумаб, и выявить показатели, которые ассоциировались с различными исходами заболевания.

Материалы и методы исследования

Изучены сведения о 31 больном COVID-19 тяжелого течения, госпитализированном в Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение «Городская многопрофильная больница № 2». Диагноз COVID-19 подтверждался методом полимеразной цепной реакции. У всех пациентов при госпитализации с помощью мультиспиральной компьютерной томографии было верифицировано двустороннее поражение легочной ткани вирусного генеза.

Больные получали лечение в соответствии с Федеральными временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 2020 года в том числе тоцилизумаб по 400 мг однократно в виде внутривенной капельной инфузии.

Для анализа данных выборка была разделена на две группы. К 1-й группе были отнесены пациенты, которых выписали из стационара с улучшением (17 больных), ко 2-й группе — скончавшиеся (14 больных). Сведения о пациентах были получены из первичной медицинской документации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 for Windows. Предварительная проверка нормальности распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении характеристики описывались с помощью

среднего значения M и стандартного отклонения SD , не подчиняющиеся нормальному закону распределения — в виде медианы Me , 25-го и 75-го перцентилей (Q_{25} ; Q_{75}). Для оценки достоверности различий в случае нормального распределения использовали t -критерий Стьюдента, а при распределении, отличающемся от нормального, — критерий Манна–Уитни (независимые переменные), метод рангового дисперсионного анализа и критерий Вилкоксона (зависимые переменные). В случае множественных сравнений значение уровня достоверности p корректировалось с учетом поправки Бонферрони. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди пациентов было 20 мужчин и 11 женщин, средний возраст которых составил $52,6 \pm 12,3$ года.

Группы не различались по возрасту: в 1-й группе он составлял $52,6 \pm 12,8$ года, во 2-й — $52,5 \pm 12,2$ года. В обеих группах преобладали мужчины: в 1-й группе было 10 мужчин и 7 женщин, во 2-й группе — 11 мужчин и 3 женщины.

У всех больных имели место значимые фоновые заболевания, в том числе сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, ожирение. Достоверных различий между группами в этом отношении выявлено не было.

Пациенты из 1-й и 2-й групп поступали в стационар в сопоставимые от начала заболевания сроки, 6 (5; 7) и 6 (4; 10) суток соответственно.

Общее состояние больных 2-й группы уже при госпитализации чаще оценивалось как тяжелое — в 9 случаях из 14 (64%), в остальных случаях оно оценивалось как средней степени тяжести, в то время как в 1-й группе тяжелых пациентов было только 6 из 17 (35%). Различия между группами по степени тяжести течения болезни на этапе поступления в стационар достоверны ($p = 0,022$).

Все пациенты из 2-й группы наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), причем в 9 случаях они были направлены туда в течение первых трех дней госпитализации. Напротив, из 1-й группы в ОРИТ курировались только 4 больных (24%), в трех случаях — с первых дней. Различия между группами в необходимости реанимационного наблюдения были достоверными ($p < 0,001$).

Ни одному из пациентов из 1-й группы не потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Во 2-й группе она назначалась в 13 случаях из 14 ($p < 0,001$).

Группы различались в отношении уровня SpO_2 в приемном отделении, 96 (92; 97)% в 1-й группе и 86 (79; 93)% во 2-й группе ($p = 0,023$), а также по концентрации С-реактивного белка, 69 (29; 138) и 200 (118; 253) мг/л соответственно ($p = 0,047$).

Температура тела и показатели клинического анализа крови в двух группах выглядели сопоставимыми.

У больных из 2-й группы по сравнению с 1-й группой наблюдалось более распространенное поражение легочной ткани, 80 (65; 80)% и 60 (46,76)% ($p = 0,027$).

Ко времени назначения тоцилизумаба состояние всех пациентов оценивалось как тяжелое. Препарат применяли на 5-й (3; 8) день с момента госпитализации и на 12-й (10; 14) день от начала болезни. В группе первое введение датировалось 4-м (3; 7) днем с момента госпитализации или 11-м (8; 13) днем от начала болезни, во 2-й группе — 6-м (3; 10) и 13-м (11; 17) днями соответственно ($p > 0,05$ между группами).

В день назначения тоцилизумаба все 4 больных 1-й группы, которые в ходе госпитализации курировались в ОРИТ, находились уже там. Во 2-й группе тоцилизумаб вводился в ОРИТ в 12 случаях из 14 (еще два человека были переведены туда через несколько дней после инфузии препарата).

В 6 случаях из 13 (2-я группа) тоцилизумаб был назначен до начала ИВЛ, в 2 случаях это произошло в один и тот же день. Оставшиеся 5 пациентов получили препарат через несколько дней после интубации.

Сохранялась недостоверная ($p > 0,05$) тенденция к более низким величинам SpO_2 во 2-й группе — 89 (85; 92)%, по сравнению с 1-й группой — 92 (88; 83)% (следует учитывать, что к этому времени часть больных из 2-й группы уже находились на ИВЛ).

Показатели клинического анализа крови между группами вновь заметно не различались, но наблюдалось их ухудшение по сравнению со днем госпитализации (таблица). Обращало на себя внимание достоверное увеличение соотношения нейтрофилы/лимфоциты (ОНЛ) во 2-й группе, что в большей степени отражало нарастающую лимфопению.

Через 5–7 дней после введения тоцилизумаба ОНЛ в 1-й группе несколько улучшалось ($p > 0,05$). Во 2-й группе величина этого показателя продолжала увеличиваться, $p = 0,045$ (с поправкой Бонферрони).

После введения тоцилизумаба были отмечены достоверные различия между 1-й и 2-й группами в отношении количества лейкоцитов ($p = 0,023$), относительного количества нейтрофилов и лимфоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, ОНЛ (для всех показателей $p < 0,001$). Перечисленные характеристики у больных из 2-й группы существенно отличались также от показателей на день госпитализации, чего не наблюдалось в 1-й группе.

Уровень СРБ в 1-й группе в день назначения тоцилизумаба был несколько выше, чем во 2-й группе, 146 (116; 296) и 126 (63; 187) мг/л соответственно, но достоверные различия отсутствовали ($p > 0,05$). По сравнению с днем госпитализации концентрация СРБ в 1-й группе

Показатели клинических анализов крови (уровень достоверности p указан с учетом поправки Бонферрони; значения p после коррекции выше 0,05 в таблице пропущены)

Показатели, Me (Q25; Q75)	При госпитализации (1)	p , 1/2	День назначения тоцилизумаба (2)	p , 2/3	Через 5–7 дней после назначения тоцилизумаба (3)	p , 1/3
1-я группа (выписанные с улучшением)						
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,9 (4,7; 5,1)	0,005	4,5 (4,1; 4,9)	0,011	4,8 (4,4; 5,1)	
Гемоглобин, г/л	141 (135; 148)	0,003	125 (117; 136)	0,039	135 (122; 141)	0,018
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,4 (4,8; 7,8)		9,1 (6,1; 11,5)		11,5 (8,3; 12,9)А	
Нейтрофилы, %	74 (64; 81)	0,028	85 (75; 87)		82 (70; 85)Б	
Лимфоциты, %	18 (12; 30)	0,045	10 (7; 17)		15 (9; 19)В	
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,3 (0,9; 1,4)		0,8 (0,7; 1,1)		1,3 (0,9; 2,0)Г	
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	4,1 (2,1; 6,8)		8,7 (4,6; 12,9)		5,6 (3,7; 10,1)Д	
2-я группа (скончавшиеся)						
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,8 (4,7; 5,1)		4,6 (4,3; 4,7)		4,6 (3,8; 4,9)	
Гемоглобин, г/л	145 (138; 148)	0,019	128 (121; 144)		128 (113; 142)	0,049
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,9 (5,7; 12,8)		10,7 (6,4; 14,2)		22 (12,1; 24,8)А	0,018
Нейтрофилы, %	78 (59; 89)		85 (82; 88)		92 (89; 96)Б	0,007
Лимфоциты, %	16 (9; 20)	0,018	9 (7; 11)		4 (2; 6)В	0,007
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,1 (0,8; 1,8)	0,032	0,7 (0,4; 1,1)		0,6 (0,4; 1,0)Г	0,024
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	5,1 (3,0; 10,0)	0,026	9,6 (7,5; 12,1)	0,045	26,6 (15,4; 48,0)Д	0,007

Примечание. Достоверность различий между 1-й и 2-й группами: А — $p=0,023$; Б, В, Г, Д — $p<0,001$.

увеличивалась ($p=0,03$ с поправкой Бонферрони), во 2-й группе динамика была недостоверной.

После введения тоцилизумаба значения СРБ уменьшались, достигая через 5–7 дней 7 (5; 15) мг/л в 1-й группе и 15 (6; 39) мг/л во 2-й группе. Достоверной эта динамика по сравнению с днем назначения препарата была только в 1-й группе ($p=0,001$) по сравнению с днем госпитализации и с днем назначения препарата (с поправкой Бонферрони), тогда как во 2-й группе значения p после коррекции превышали 0,05. Уровень СРБ после назначения тоцилизумаба между группами также заметно не отличался.

Уровень ферритина в крови у больных из 1-й группы ко дню назначения тоцилизумаба был заметно ниже, чем во 2-й группе, 1204 (834; 2097) нг/мл и 2712 (1688; 3798) нг/мл, $p=0,014$ (рисунок). Через 5–7 дней в 1-й группе он составлял 673 (416; 1044) нг/мл, во 2-й группе — 2758 (2166; 5493) нг/мл (различие между группами достоверно, $p=0,004$).

В 1-й группе содержание ферритина после назначения тоцилизумаба достоверно снижалось ($p=0,01$), в то время как во 2-й группе заметной динамики данного показателя не наблюдалось ($p>0,05$).

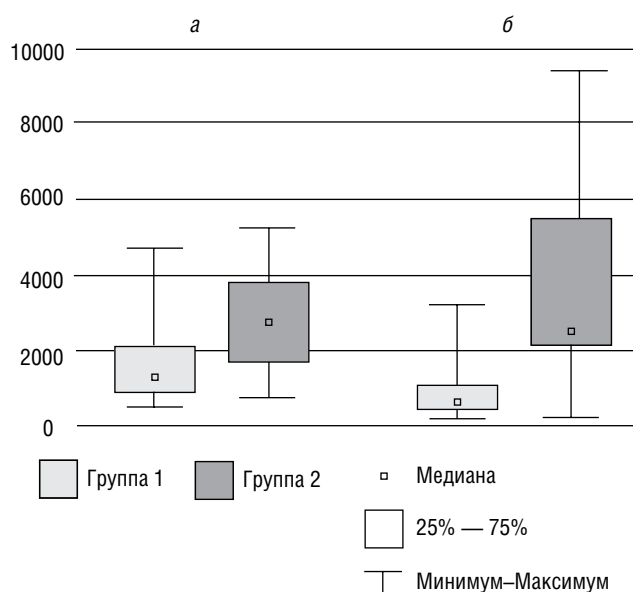


Рисунок. Концентрации ферритина в крови, нг/мл, в день назначения тоцилизумаба (а) и через 5–7 дней после введения (б). Достоверность различий p между 1-й и 2-й группами — 0,014 (а) и 0,004 (б), между парными измерениями в 1-й группе — 0,01, во 2-й группе — $>0,5$.

Все больные с первых дней получали дексаметазон, за исключением одной пациентки из 1-й группы с выраженной гипергликемией на фоне декомпенсированного сахарного диабета.

Средняя суточная доза дексаметазона в 1-й группе за период госпитализации составила 8 (8; 10) мг, что существенно ниже, чем во 2-й группе, — 12 (12; 16) мг, $p < 0,001$. Различия суточных доз дексаметазона между 1-й и 2-й группами в день введения тоцилизумаба не достигали границы достоверности: 8 (8; 14) и 16 (12; 16) мг, $p = 0,054$.

Длительность госпитализации в 1-й группе составила 25 ± 11 сут, во 2-й группе, где госпитализация заканчивалась летальным исходом, — 15 ± 6 сут. Смерть наступала через 8 ± 4 сут после введения тоцилизумаба.

При вскрытии причиной летальных исходов во 2-й группе во всех случаях была названа прогрессирующая полиорганная, в том числе дыхательная, недостаточность. Смерть больных была во многом связана с развитием вторичных бактериальных инфекций, обусловленных полирезистентной нозокомиальной микрофлорой. Антибактериальные средства для борьбы с ней (цефтазидим, цефепим, меропенем, цефтолозан/тазобактам, ванкомицин, амикацин, тобрамицин, полимиксин В) применялись в 8 случаях из 17 (47%) в 1-й группе и в 9 случаях из 14 (64%) во 2-й группе (различие недостоверно, $p > 0,05$).

Обсуждение результатов

В проведенном исследовании были сопоставлены группы больных COVID-19 с двусторонним поражением легких, получавших в ходе лечения тоцилизумаб. Пациенты, выписанные впоследствии с улучшением, отличались от скончавшихся рядом клинико-функциональных, лучевых и лабораторных показателей, начиная с первого дня госпитализации.

Интерес к биотехнологическим препаратам, в том числе к ингибиторам рецепторов ИЛ-6, включая тоцилизумаб, обусловлен поиском патогенетических подходов к лечению COVID-19. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании назначение тоцилизумаба госпитализированным больным COVID-19, не получавшим ИВЛ, сопровождалось снижением композитной частоты ИВЛ и летального исхода, но выживаемость не улучшалось [9]. Ретроспективное наблюдение за больными, получавшими препарат, выявило не только улучшение аналогичной композитной точки, но и уменьшение летальности [10]. Еще одно рандомизированное открытое исследование, где пациенты также не нуждались в ИВЛ, не смогло продемонстрировать преимуществ тоцилизумаба по сравнению со «стандартной» тера-

пией [11]. Таким образом, результаты лечения тоцилизумабом пока остаются неоднозначными и подразумевают необходимость уточнения показаний к его назначению.

В результате проведенного нами исследования отмечено, что погибшие больные COVID-19, получавшие тоцилизумаб, отличались от выживших более тяжелым течением заболевания. Это становилось очевидным уже на этапе поступления в стационар. В приемном отделении пациенты, которые в дальнейшем скончались, характеризовались более выраженными гипоксемией, повышением уровня С-реактивного белка и объемом поражения легочной ткани. Неблагоприятное прогностическое значение перечисленных факторов хорошо известно [12, 13]. Хотя впоследствии у всех больных течение COVID-19 признавалось тяжелым, скончавшиеся пациенты чаще курировались в ОРИТ, и только им назначалась ИВЛ. Напротив, временной интервал с начала болезни или со дня госпитализации до дня введения тоцилизумаба с исходом COVID-19 не ассоциировался.

Ко дню назначения тоцилизумаба в обеих группах наблюдалась тенденция к усугублению нейтрофилии и лимфопении. Во 2-й группе, в отличие от 1-й, это сопровождалось достоверным повышением ОНЛ, которое продолжало нарастать и после введения препарата. ОНЛ считается маркером выраженности системного воспаления при целом ряде заболеваний, в том числе при COVID-19 [14, 15]. Уровень ОНЛ у больных COVID-19 коррелировал, в частности, с концентрацией ИЛ-6 [16]. Не только высокие значения ОНЛ, но и динамика его роста в период госпитализации рассматривается как предиктор тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 [17, 18].

После назначения тоцилизумаба появлялись достоверные различия между группами по уровню ОНЛ. Это отражало как сохранявшуюся лимфопению, так и прогрессию нейтрофилии вследствие, вероятно, развивавшихся нозокомиальных инфекций. Тяжелое течение последних у больных из 2-й группы могло быть следствием иммуносупрессивного действия тоцилизумаба и ассоциироваться с летальным исходом. Мониторинг отношения нейтрофилы/лимфоциты с первого дня госпитализации предлагается для оценки необходимости более раннего назначения противовоспалительной терапии больным COVID-19 [19].

Нарастание концентрации СРБ в ходе госпитализации также относится к негативным предикторам исхода COVID-19 [20]. В нашем анализе уровень СРБ оказался достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й группой только в день поступления в стационар, хотя и это означает риск более тяжелого в дальнейшем течения болезни [21]. Снижение содержания СРБ у выживших больных после введения тоцилизумаба

допустимо связывать с противовоспалительным действием препарата, что уже отмечалось другими авторами [22], и более редкими инфекционными осложнениями.

Не менее заметными выглядели различия между группами в отношении концентраций ферритина. Ферритин называют одним из ключевых провоспалительных медиаторов, ответственных за развитие «цитокинового шторма» у больных COVID-19 [23]. Результаты метаанализа убедительно подтверждают связь между уровнем ферритина и прогнозом COVID-19 [24].

Как и в исследовании [25], настоящий анализ показал, что у выживших пациентов, получавших тоцилизумаб, содержание ферритина в крови в день назначения препарата и через несколько дней после не было столь высоким, как у погибших. Более того, у выживших больных концентрация ферритина после введе-

ния тоцилизумаба достоверно снижалась, тогда как у скончавшихся она практически не изменялась.

Выводы

Пациенты, умершие от COVID-19, получавшие тоцилизумаб, отличались от выживших более тяжелым течением заболевания, приводящим к необходимости искусственной вентиляции легких, более выраженной гипоксемией уже при поступлении в стационар, а также объемом поражения легочной ткани и лабораторными отклонениями, включая отношение нейтрофилы/лимфоциты, содержание С-реактивного белка и концентрацию ферритина. Мониторинг перечисленных показателей представляется необходимым для оценки течения болезни и принятия решения о проведении противовоспалительной терапии COVID-19 тоцилизумабом.

Список литературы

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. Available at <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
2. Zhou Y., Yang Q., Chi J., Dong B., Lv W., Shen L., Wang Y. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020 Oct; 99: 47–56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.
3. Noor F.M., Islam M.M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J. Community Health* 2020 Dec; 45 (6): 1270–1282. doi: 10.1007/s10900-020-00920-x.
4. Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jun; 69 (6): 1135–1143. doi: 10.1002/art.40071.
5. Shimizu M. Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. In: Cron R., Behrens E. (eds) *Cytokine Storm Syndrome 2019*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_3
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. Федеральные временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9. М., 26.19.2020. 235 с. Available at https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097.
8. Aziz M., Haghbin H., Sitta E.A., Nawras Y., Fatima R., Sharma S., Lee-Smith W., Duggan J., Kammeyer J.A., Hanarahan J., Assaly R. Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic review and Meta-Analysis. *J. Med Virol.* 2020 Sep 12. doi: 10.1002/jmv.26509.
9. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D., Criner G.J., Kaplan-Lewis E., Baden R., Pandit L., Cameron M.L., Garcia-Diaz J., Chávez V., Mekebeb-Reuter M., Lima de Menezes F., Shah R., González-Lara M.F., Assman B., Freedman J., Mohan S.V. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl. J. Med.* 2020 Dec 17. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
10. Rossi B., Nguyen L.S., Zimmermann P., Boucenna F., Dubret L., Baucher L., Guillot H., Bouldouyre M.A., Allenbach Y., Salem J.E., Barsoum P., Oufella A., Gros H. Effect of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Cohort Study. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020 Oct. 17; 13 (10): 317. doi: 10.3390/ph13100317.
11. Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., Savoldi L., Bruzzi P., Boni F., Braglia L., Turrà C., Ballerini P.F., Sciascia R., Zammarchi L., Para O., Scotton P.G., Inojosa W.O., Ravagnani V., Salerno N.D., Sainaghi P.P., Brignone A., Codeluppi M., Teopompi E., Milesi M., Bertomoro P., Claudio N., Salio M., Falcone M., Cendrello G., Donghi L., Del Bono V., Colombelli P.L., Anghenon A., Passaro A., Secondo G., Pascale R., Piazza I., Facciolo N., Costantini M.; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 20; e206615. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
12. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., Lavena Marzio M.A., Agnoletti C., Bengolea A., Ceirano A., Espinosa F., Saavedra E., Sanguine V., Tassara A., Cid C., Catalano H.N., Agarwal A., Foroutan F., Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2020 Nov 17; 15 (11): e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
13. Francone M., Iafrate F., Masci G.M., Coco S., Cilia F., Manganaro L., Panebianco V., Andreoli C., Colaiacomo M.C., Zingaropoli M.A., Ciardi M.R., Mastroianni C.M., Pugliese F., Alessandri F., Turriziani O., Ricci P., Catalano C. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol.* 2020 Dec; 30 (12): 6808–6817. doi: 10.1007/s00330-020-07033-y.
14. Forget P., Khalifa C., Defour J.P., Latinne D., Van Pel M.C., De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017 Jan 3; 10 (1): 12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
15. Pimentel G.D., Dela Vega M.C.M., Laviano A. High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN* 2020 Dec; 40: 101–102. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.004.
16. Liu L., Zheng Y., Cai L., Wu W., Tang S., Ding Y., Liu W., Kou G., Xiong Z., Wang S., Zheng S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a

- critical predictor for assessment of disease severity in patients with COVID-19. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020 Oct 25. doi: 10.1111/ijlh.13374.
17. Ye W., Chen G., Li X., Lan X., Ji C., Hou M., Zhang D., Zeng G., Wang Y., Xu C., Lu W., Cui R., Cai Y., Huang H., Yang L. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020 Jul 3; 21(1): 169. doi: 10.1186/s12931-020-01428-7.
 18. Fu J., Kong J., Wang W., Wu M., Yao L., Wang Z., Jin J., Wu D., Yu X. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res.* 2020 Aug; 192:3-8. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.006.
 19. Jimeno S., Ventura PS., Castellano J.M., García-Adasme S.I., Miranda M., Touza P., Lllana I., López-Escobar A. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J. Clin Invest.* 2021 Jan; 51(1): e13404. doi: 10.1111/eci.13404.
 20. Valerio L., Ferrazzi P., Sacco C., Ruf W., Kucher N., Konstantinides SV., Barco S., Lodigiani C; Humanitas COVID-19 Task Force. Course of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels in Survivors and Nonsurvivors with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Analysis of 577 Patients. *Thromb Haemost.* 2020 Nov 19. doi: 10.1055/s-0040-1721317.
 21. Wang G., Wu C., Zhang Q., Wu F., Yu B., Lv J., Li Y., Li T., Zhang S., Wu C., Wu G., Zhong Y. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Apr. 29; 7 (5): ofaa153. doi: 10.1093/ofid/ofaa153.
 22. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 May 19; 117 (20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 23. Vargas-Vargas M., Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Publica* 2020 Jun 1; 44: e72. doi: 10.26633/RPSP.2020.72.
 24. Cheng L., Li H., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020 Oct; 34 (10): e23618. doi: 10.1002/jcla.23618.
 25. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F., Franceschini F., Airò P., Bazzani C., Beindorf E.A., Berlendis M., Bezzi M., Bossini N., Castellano M., Cattaneo S., Cavazzana I., Contessi G.B., Crippa M., Delbarba A., De Peri E., Faletti A., Filippini M., Filippini M., Frassi M., Gaggiotti M., Gorla R., Lanspa M., Lorenzotti S., Marino R., Maroldi R., Metra M., Matteelli A., Modena D., Moiola G., Montani G., Muiasani ML, Odolini S., Peli E., Pesenti S., Pezzoli M.C., Pirola I., Pozzi A., Proto A., Rasulo FA., Renisi G., Ricci C., Rizzoni D., Romanelli G., Rossi M., Salvetti M., Scolari F., Signorini L., Taglietti M., Tomasoni G., Tomasoni LR., Turla F., Valsecchi A., Zani D., Zuccalà F., Zunica F., Focà E., Andreoli L., Latronico N. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul; 19 (7): 102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.

Поступила в редакцию 20.01.2021 г.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: titova-on@mail.ru; ORCID 0000-0003-4678-3904;

Волчков Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9; врач анестезиолог-реаниматолог Городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: b2@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0002-5664-7386;

Кузубова Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, заместитель директора НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: kuzubova@mail.ru; ORCID 0000-0002-1166-9717;

Козырев Андрей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: kozyrev@bk.ru; ORCID 0000-0002-9270-3779;

Волčkova Елизавета Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: elizavetavolch@mail.ru; ORCID 0000-0001-6712-5121;

Крошкина Ирина Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая пульмонологическим отделением №1 Городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: ikroshkina0463@gmail.com; ORCID 0000-0002-3538-2913.