

УДК 616.24-001

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov96603>

# Противовоспалительная терапия при новой коронавирусной инфекции: эффективность и предикторы ответа

И.М. Сухомлинова<sup>1, 2</sup>, И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, М.Ю. Кабанов<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** Согласно международным рекомендациям и экспертным мнениям лекарственные препараты сформированных на сегодняшний день схем лечения среднетяжелой и тяжелой форм новой коронавирусной инфекции следует назначать в режиме off-label, но окончательное решение об их назначении принимает лечащий врач на основе оценки соотношения риск/польза для каждого пациента. Во всем мире продолжаются исследования эффективности и безопасности применения таких препаратов, как барицитиниб, тоцилизумаб, олокизумаб и дексаметазон при лечении новой коронавирусной инфекции. Однако в доступной литературе данные о сравнительной эффективности указанных препаратов и прогнозе пациентов, их принимающих, при новой коронавирусной инфекции отсутствуют.

**Цель исследования** — сравнить эффективность упреждающей противовоспалительной терапии антицитокиновыми препаратами — дексаметазоном, тоцилизумабом и олокизумабом, а также ингибитором янус-киназы — барицитинибом у пациентов с новой коронавирусной инфекцией для выявления предикторов ответа в зависимости от тяжести течения заболевания для выбора наиболее эффективного лечения.

**Материалы и методы.** На базе Госпиталя ветеранов войн проведен ретроспективный анализ 229 случаев тяжелого и среднетяжелого течения новой коронавирусной инфекции при различных вариантах упреждающей противовоспалительной терапии.

**Результаты.** В ходе исследования выявлено, что наиболее значимыми предикторами эффективности антицитокиновой терапии являются: уровень С-реактивного белка, индекс массы тела, температура тела, уровень сатурации и необходимость кислородной поддержки на момент назначения противовоспалительной терапии указанными препаратами, уровни тромбоцитов, гематокрита и нейтрофилов, а также длительность заболевания от первых клинических проявлений новой коронавирусной инфекции до развития признаков цитокинового шторма.

Получены данные о прогностической значимости ранней упреждающей противовоспалительной терапии — вероятность выздоровления у пациентов, получающих ее, возрастает на 13 %. Выявлено также, что потребность в дополнительной кислородной поддержке по мере ее усиления увеличивает риск летального исхода в 5,3 раза, повышение уровня С-реактивного белка ухудшает прогноз на 1 %, а уровня Д-димера — на 16 %. Наличие в анамнезе ишемической болезни сердца и гипертонической болезни также прогностически неблагоприятно. Наличие сахарного диабета 2-го типа (при непосредственном развитии системного воспаления) на исход заболевания не повлияло.

**Выводы.** На основе статистических данных, полученных методом пошагового регрессионного анализа, предложен способ прогнозирования эффективности упреждающей противовоспалительной терапии при новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; внебольничная пневмония; тоцилизумаб; барицитиниб; дексаметазон; олокизумаб; противовоспалительная терапия; цитокиновый шторм; антицитокиновая терапия; прогнозирование эффективности.

## Как цитировать:

Сухомлинова И.М., Бакулин И.Г., Кабанов М.Ю. Противовоспалительная терапия при новой коронавирусной инфекции: эффективность и предикторы ответа // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 14. № 1. С. 59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov96603>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov96603>

# Anti-inflammatory therapy for COVID-19: effectiveness and predictors of response

Irina M. Suhomlinova<sup>1,2</sup>, Igor G. Bakulin<sup>1</sup>, Maxim Yu. Kabanov<sup>1,2</sup><sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> War veterans Hospital, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** According to the international guidelines and expert opinions, medicines for the treatment of COVID-19 are prescribed off-label; however, the final decision is made by a physician based on an assessment of the risk/benefit ratio for each patient. Global studies of the efficacy and safety of the use of baricitinib, tocilizumab, olokizumab, dexamethasone in the treatment of COVID-19 are ongoing. There is no information about comparative efficacy of these drugs and on the prognosis of their use in COVID-19.

**AIM:** To compare the effects of pre-emptive anti-inflammatory therapy (PAT) with tocilizumab, olokizumab, baricitinib, dexamethasone in patients with COVID-19 to identify response predictors and the choice of the most effective treatment.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective analysis of 229 cases of severe and moderate course of COVID-19 requiring various types of UPT at the Hospital for War Veterans has been carried out.

**RESULTS:** In the study of 229 clinical cases of severe COVID-19, it was found that the most significant predictors of the effects of anticytokine therapy include C-reactive protein (CRP), body mass index (BMI), body temperature, saturation level and the need for a certain type of oxygen support at the start of a therapy, platelet count, hematocrit, neutrophil count, and duration of the disease from its onset to development of signs of a cytokine storm. The probability of recovery in the patients with early appointment of UPT increases by 13%; the need for additional oxygen support increases the risk of mortality by 5.3 times as it increases with the transition to each subsequent level; an increase in the level of CRP by 1% increases the unfavorable prognosis; an increase in D-dimer worsens the prognosis by 16%.

**CONCLUSION:** Based on the statistical data obtained by the method of stepwise regression analysis, was proposed method for predicting the effectiveness of proactive anti-inflammatory therapy in novel coronavirus infections.

**Keywords:** COVID-19; community-acquired pneumonia; tocilizumab; baricitinib; dexamethasone; olokizumab; anti-inflammatory therapy; cytokine storm; anti-cytokine therapy; efficacy prediction.

## To cite this article:

Suhomlinova IM, Bakulin IG, Kabanov MYu. Anti-inflammatory therapy for COVID-19: effectiveness and predictors of response. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;14(1):59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov96603>

## ОБОСНОВАНИЕ

Исследования и клинические наблюдения в разных странах мира показали, что у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами новой коронавирусной инфекции (COVID-19) развитие заболевания сопровождается повышением уровней секреции провоспалительных цитокинов (интерферонов- $\alpha$ , - $\gamma$ , интерлейкинов-1 $\beta$ , -6, -12, -18, -33, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.). Это приводит к развитию так называемого цитокинового шторма, обуславливающего тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания, а, значит, и гипотетически способного отражать прогноз развития летального исхода.

На сегодняшний день синдром «повышенного высвобождения цитокинов» [3, 4] позволяет рассматривать конкретные провоспалительные пептидные молекулы как основную мишень для блокирования при лечении больных COVID-19. С учетом накопленного мирового опыта в России достаточно четко сформулированы критерии назначения препаратов в рамках методических рекомендаций по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 [5]. Но исследования эффективности и безопасности барицитиниба, тоцилизумаба, олокизумаба и дексаметазона именно при лечении COVID-19 продолжают. В доступной сегодня литературе данные об их сравнительной эффективности и прогнозе пациентов, их принимающих, в зависимости тяжести течения COVID-19 отсутствуют.

В период пандемии COVID-19 разработана методика применения лабораторной индексной модели в стратификации риска пациента с COVID-19 [6]. Известны также способы оценки риска развития тяжелой формы этого заболевания [7] и прогнозирования течения пневмонии на основе сопоставления результатов ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии легких [8]. Однако методы прогнозирования эффективности вышеперечисленных препаратов, предложенных в качестве упреждающей противовоспалительной терапии, в настоящее время не разработаны.

Дексаметазон относится к группе глюкокортикоидов и является метилированным производным фторпреднизолона. Сами по себе глюкокортикоиды обладают иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами и подавляют развитие чрезмерного воспалительного ответа в организме заболевшего. Опубликованные промежуточные результаты исследования RECOVERY показали снижение смертности пациентов с COVID-19 и прогрессирующей дыхательной недостаточностью и заставили пересмотреть подход к приему дексаметазона при лечении COVID-19 [9]. Однако длительность приема и дозы препарата с учетом развития возможных побочных эффектов до сих пор вызывают споры.

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб инактивирует мембранные, а также растворимые рецепторы интерлейкина-6, которые участвуют в стимуляции выработки белков острой фазы воспалительного ответа, паракринной регуляции, усиления секреции иммуноглобулинов, а также активации Т-клеточного звена иммунитета. Изначально рекомендованный для лечения ревматоидного артрита, этот препарат показал себя как возможное средство терапии при тяжелом течении COVID-19. После первых публикаций исследовательских групп Китая эффективность препарата была описана во многих клинических наблюдениях разных стран, в том числе России [11, 12]. Опубликованные данные исследования TOCIVID [13] показали снижение летальности при терапии тоцилизумабом. Результаты исследования EMPACTA продемонстрировали снижение риска прогрессирования дыхательной недостаточности и перевода на искусственную вентиляцию легких на 44 %, но было указано на отсутствие значимого снижения смертности в группах сравнения. Кроме того, в таких исследованиях, как RCT-TCZ-COVID, CORIMUNO, STOP-COVID, TOCIBRAS не доказано существенного положительного влияния тоцилизумаба на прогноз исхода заболевания. Есть также исследования, не дошедшие до первичной конечной точки или прекращенные на более ранних этапах из-за разных причин, в том числе недостаточной эффективности приема препарата. Изучение условий и сроков его наиболее оптимального использования продолжается и сегодня [10].

Олокизумаб — гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) моноклональное антитело, изотип иммуноглобулина G4/каппа. Он способен селективно образовывать комплексы с интерлейкином-6 человека, нейтрализуя его эффекты. На сегодняшний день нет опубликованных даже промежуточных данных клинических исследований применения этого препарата в терапии COVID-19. Однако описанные клинические наблюдения указывают на способность олокизумаба снижать уровень показателей цитокинового шторма, что может косвенно свидетельствовать о влиянии препарата на снижение доли пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, и уменьшение смертности. Это позволяет считать олокизумаб потенциально эффективным средством в терапии тяжелых форм COVID-19 [14].

Барицитиниб является селективным обратимым ингибитором янус-киназы 1 и 2 — фермента, обуславливающего передачу данных рецепторов факторов роста, цитокинов системы гемопоеза, а также иммунного воспалительного ответа. Ингибируя янус-киназу 1 и 2, барицитиниб инактивирует STAT (транспортер сигнала и активатор транскрипции), тормозя его фосфорилирование во внутриклеточном сигнальном пути. Ретроспективное обсервационное продольное многоцентровое исследование

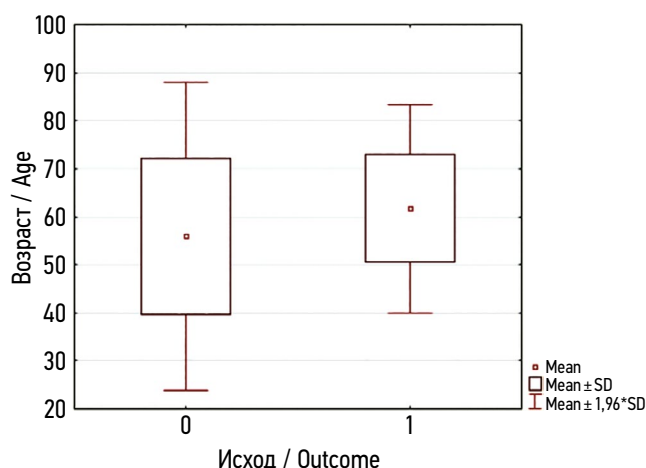
в Италии показало эффективность применения барицитиниба при среднетяжелом течении COVID-19 с клиническими признаками цитокинового шторма [15]. Несмотря на отсутствие публикаций о клинических исследованиях с применением барицитиниба, постепенно накапливается опыт его применения в условиях реальной клинической практики терапии COVID-19 в случае развития клинической картины цитокинового шторма [15].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Госпиталя ветеранов войн в период с 1 мая 2020 г. по 6 августа 2021 г. пролечено более 40 000 пациентов с COVID-19 разной степени тяжести. Из них более трети госпитализированных нуждались в терапии дексаметазоном, тоцилизумабом, олокизумабом или барицитинибом в дополнение к основному противовирусному лечению из-за ухудшения клинико-лабораторных данных и прогрессирования дыхательной недостаточности.

Проанализировано 229 клинических случаев (пациентами были 123 мужчины и 106 женщин) для сравнения эффективности различных вариантов упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течений для поиска предикторов ответа на противовоспалительную терапию в зависимости от тяжести течения заболевания для выбора наиболее эффективного лечения.

В группе выздоровевших пациентов 80 человек получали только дексаметазон в дозе до 20 мг в сутки. В случае неэффективности терапии глюкокортикоидами пациентам назначали другие препараты: 16 человек принимали тоцилизумаб в дозе 400 мг внутривенно капельно двукратным введением с интервалом в 24 ч, 47 человек — барицитиниб в дозе 4 мг в сутки перорально 7 дней, 63 человека — олокизумаб в дозе 160 мг/мл (0,4 мл) подкожно однократно.



**Рис. 1.** Распределение пациентов в группах по возрасту (исходы условно: 0 — выписка, 1 — летальный исход). Mean — среднее значение; SD — стандартное отклонение

**Fig. 1.** Distribution of the patients in groups by age (conditional outcome: 0 — discharge, 1 — death). SD — standard deviation

Критерием эффективности терапии стал исход лечения — выписка или летальный исход. Анализ длительности госпитализации данных пациентов не проведен из-за изменения критериев выписки пациентов в соответствии с текущей оптимизацией нормативной документации в период наблюдения.

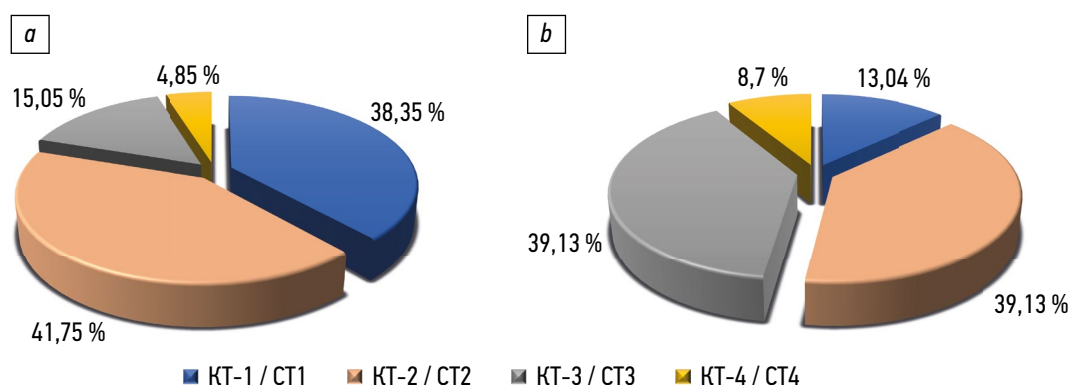
Статистическая обработка результатов исследования осуществлена в программе SAS VA 9.4. Количественные показатели с нормальным распределением (возраст) оценены с помощью критерия Колмогорова – Смирнова в группе с выпиской и критерия Шапиро – Уилка в группе умерших. Все остальные показатели с ненормальным распределением описаны через медиану и квартили. Для сравнения групп с однородными показателями использован критерий Манна – Уитни, для сравнения групп по качественным показателям — точный критерий Фишера. Статистически значимыми приняты вычисления с достоверностью 95 % и выше ( $p < 0,05$ ). Для определения прогностического качества каждого выбранного показателя и выявления из них наиболее прогностически значимых для определения исхода применен ROC-анализ (receiver operating characteristic).

Для разработки способа прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии выбраны 18 из 26 показателей-кандидатов, наиболее подходящих в качестве предикторов ответа, по данным литературы [17, 18]: возраст, пол, индекс массы тела, данные лабораторных исследований — уровни гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов (с анализом лейкоцитарной формулы), гематокрита, С-реактивного белка и Д-димера к моменту назначения противовоспалительного лечения, объем поражения легких (по данным компьютерной томографии), наличие сопутствующих заболеваний, наличие или отсутствие их терапии (и степень их декомпенсации), а также наличие этиотропной и патогенетической терапии к моменту назначения антицитокиновых препаратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 229 обследованных пациентов терапия была эффективной у 206 человек — 106 (51,5 %) мужчин и 100 (48,5 %) женщин, умерли 17 (73,9 %) мужчин и 6 (26,1 %) женщин ( $p = 0,048$ , точный критерий Фишера). При этом группы были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,096$ ,  $t$ -критерий Стьюдента) (рис. 1).

По объему поражения легких в группе с выпиской наиболее часто встречалась двусторонняя полисегментарная пневмония с объемом поражения легких КТ-2 — у 86 (41,8 %) пациентов, КТ-1 — у 79 (38,4 %). В группе умерших чаще болели пневмонией с объемом поражения легких КТ-2 и КТ-3 — по 9 (39,1 %) пациентов соответственно, объем поражения КТ-1 отмечен у 3 (13,0 %) пациентов (рис. 2.). Объем поражения легких КТ-4 зафиксирован в группе с выпиской у 10 (4,9 %) пациентов, в группе



**Рис. 2.** Распределение пациентов в группах в зависимости от объема поражения легких, по данным компьютерной томографии: *a* — группа с выздоровлением; *b* — группа с летальным исходом

**Fig. 2.** Distribution of the patients in groups depending on the volume of lung damage according to CT data: *a* — group with recovery; *b* — group with fatal outcome

с летальным исходом — у 2 (8,7 %) ( $p = 0,0037$ , критерий Манна – Уитни) (рис. 2).

Средние значения сроков развития клинической симптоматики у пациентов до начала манифестации прогрессивного ухудшения состояния, требующего назначения упреждающей противовоспалительной терапии, в группе с выпиской составили 8 сут, в группе с летальным исходом — 11 (рис. 3), что может указывать на наибольшую эффективность антицитокиновой терапии в случае ее раннего начала.

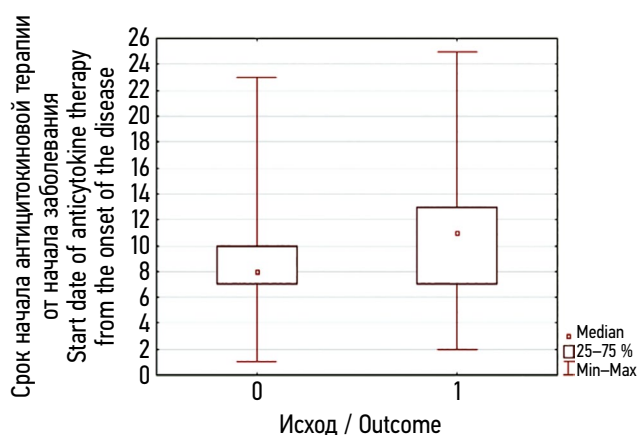
Для оценки влияния показателей-кандидатов в предикторы ответа построены ROC-кривые для каждого выбранного показателя (рис. 4).

Полученные данные показали, что наиболее значимыми факторами для формирования прогноза эффективности упреждающей противовоспалительной терапии являются: наличие кислородной поддержки, объем повреждения легочной ткани (по данным компьютерной томографии), уровень С-реактивного белка, срок от начала клинических проявлений COVID-19, коморбидность пациента (терапия и степень компенсации сопутствующей патологии), уровни лейкоцитов и нейтрофилов (табл. 1, выделение светло-серым цветом). Менее весомыми, но значимыми предикторами качества терапии стали наличие сопутствующей антибиотикотерапии и уровень Д-димера (табл. 1, выделение темно-серым цветом).

При оценке рисков неблагоприятного исхода методом множественного регрессионного анализа установлено, что наличие и усиление дополнительной кислородной поддержки увеличивает риск смерти пациента в 5,3 раза (95 % ДИ 2,715–10,730,  $p = 0,346$ ), увеличение срока от начала клинических проявлений COVID-19 до запуска антицитокиновой терапии — на 13 % (95 % ДИ 0,999–1,294,  $p = 0,66$ ), тенденция к повышению уровня С-реактивного белка увеличивает неблагоприятный прогноз для пациента на 1 % (95 % ДИ 1,003–1,017,  $p = 0,03$ ) и уровня Д-димера — на 16 % (95 % ДИ 1,07–1,273,  $p = 0,44$ ).

При анализе сопутствующих заболеваний отмечено, что наличие в анамнезе ишемической болезни сердца и гипертонической болезни имели прогностическое значение  $p = 0,022$  и  $p = 0,073$  соответственно, в то время как наличие сахарного диабета 2-го типа существенно на исход заболевания не повлияло ( $p = 0,74$ ), что не совпадает с данными литературы [26].

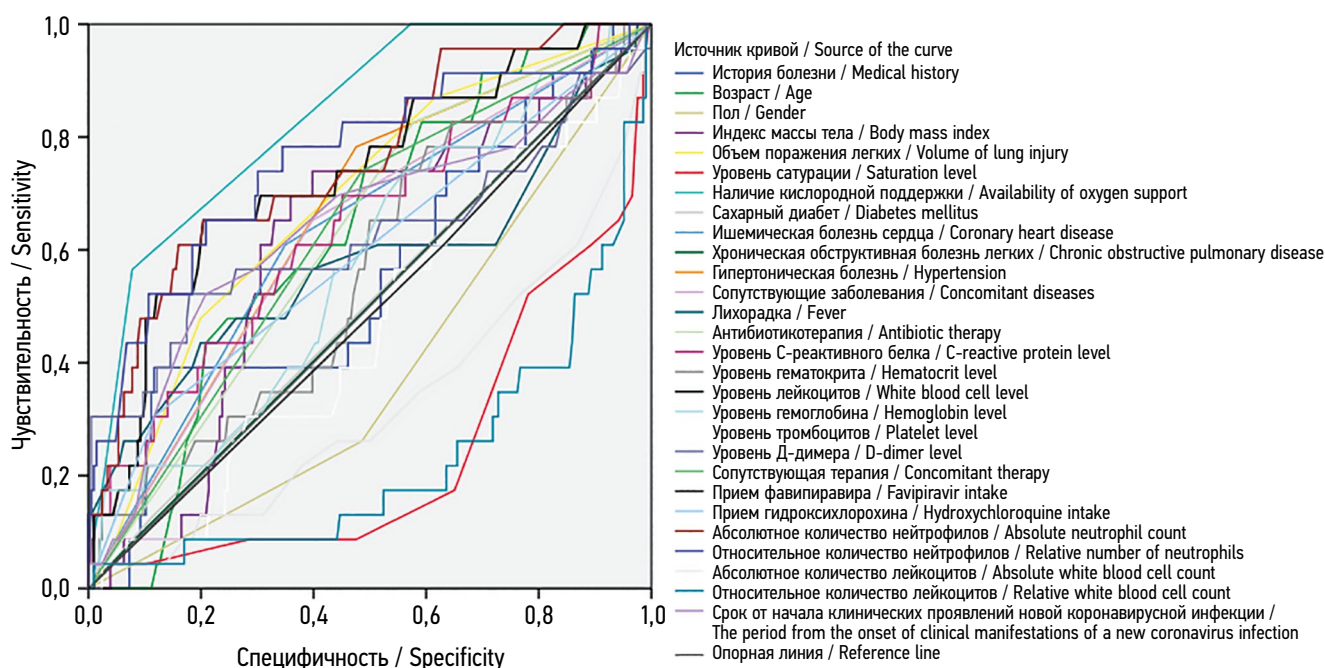
Мы попытались создать способ прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии на основе установленных статистически значимых предикторов ответа. Для оценки вероятности наступления смерти проведен пошаговый регрессионный анализ (метод прямой условный), заверченный на четвертом шаге. Критерий  $\chi^2$  для предикторов равен 64,931 при четырех степенях свободы,  $p < 0,001$ , что указывает на связь по крайней мере одного из предикторов ответа с летальным исходом (табл. 2).



**Рис. 3.** Распределение пациентов в зависимости от сроков развития клинической симптоматики до развития симптоматики, требующей проведения противовоспалительной терапии (исходы условно: 0 — выписка, 1 — летальный исход). Median — среднее значение

**Fig. 3.** Distribution of the patients depending on the period of developing clinical symptoms before developing symptoms requiring anti-inflammatory therapy (conditional outcomes: 0 — discharge, 1 — death). Median — average value





**Рис. 4.** ROC-кривые анализа влияния терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Диагональные сегменты формируются совпадениями

**Fig. 4.** ROC curves for analysis of the therapy effect in the patients with COVID-19. Diagonal segments are formed by coincidences

**Таблица 1.** Анализ влияния противовоспалительной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (площадь под кривой)

**Table 1.** Analysis of the effect of anti-inflammatory therapy in the patients with COVID-19

Тестовые переменные	Площадь	SE	sig	Асимптотический 95 % ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
Наличие кислородной поддержки	0,837	0,039	0,000	0,761	0,913
Относительное количество нейтрофилов	0,761	0,060	0,000	0,644	0,878
Абсолютное количество нейтрофилов	0,757	0,054	0,000	0,651	0,864
Уровень лейкоцитов	0,732	0,057	0,000	0,620	0,844
Объем поражения легких	0,684	0,057	0,004	0,574	0,795
Гипертоническая болезнь	0,653	0,056	0,016	0,543	0,764
Срок от начала клинических проявлений COVID-19	0,641	0,069	0,027	0,506	0,775
Уровень С-реактивного белка	0,638	0,065	0,030	0,511	0,765
Ишемическая болезнь сердца	0,630	0,062	0,042	0,508	0,751
Возраст	0,628	0,053	0,045	0,524	0,732
Сопутствующие заболевания	0,627	0,061	0,046	0,508	0,746
Сопутствующая терапия	0,627	0,058	0,046	0,512	0,741
Антибиотикотерапия	0,624	0,056	0,051	0,514	0,734
Уровень Д-димера	0,623	0,077	0,054	0,471	0,774
Индекс массы тела	0,603	0,061	0,104	0,483	0,723
Прием гидроксихлорохина	0,594	0,068	0,140	0,461	0,727
Лихорадка	0,579	0,076	0,217	0,430	0,727
Уровень гемоглобина	0,575	0,061	0,239	0,454	0,695
Уровень гематокрита	0,558	0,063	0,362	0,434	0,682
Сахарный диабет	0,507	0,064	0,913	0,381	0,633
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,502	0,064	0,972	0,377	0,627
Прием фавипиравира	0,489	0,064	0,860	0,364	0,614
Уровень тромбоцитов	0,462	0,062	0,555	0,340	0,585
Пол	0,388	0,059	0,077	0,272	0,503

Примечание. SE — стандартная ошибка; sig — асимптотическая значимость; ДИ — доверительный интервал.

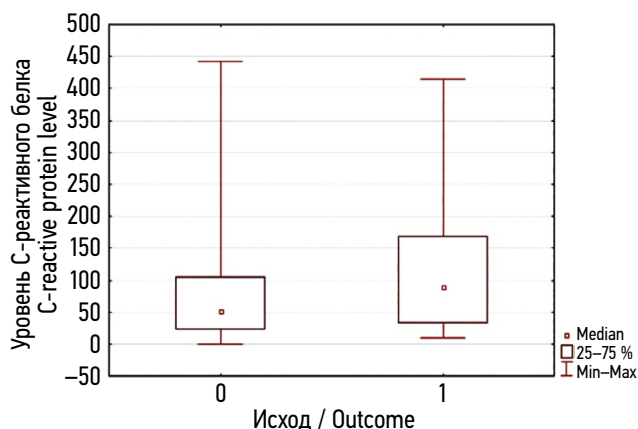
Данные в таблице показывают, что каждый из указанных предикторов независимо связан с летальным исходом: уровень Д-димера ( $p < 0,001$ ), уровень С-реактивного белка ( $p = 0,003$ ), наличие кислородной поддержки ( $p < 0,001$ ). Например, отношение шансов 1,168 для уровня Д-димера означает, что риск наступления смерти увеличивается на 16,8 % при увеличении показателя при прочих равных условиях.

Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии получена математическая модель для оценки вероятности наступления летального исхода на основании результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования при поступлении пациента в стационар. Данная модель при стандартном пороге классификации  $p = 0,5$  имеет точность — 93,0 %, чувствительность — 52,2 %, специфичность — 97,6 %. Для исследования прогностической ценности полученной модели проведен ROC-анализ. По итоговым данным ROC-анализа, чувствительность модели составила 78,3 %, специфичность — 93,2 %, площадь под кривой — 0,917, асимптотический 95 % ДИ — 0,863–0,971. ROC-кривая модели представлена на рис. 6.

Качество распознавания модели оценено по площади под характеристической кривой. При значениях от 0,9 до 1,0 качество модели определяется как отличное [25], в полученной модели площадь под кривой превысила 0,9. По данным ROC-кривой был определен оптимальный порог классификации  $p = 0,193$ , при котором модель получает более высокие чувствительность (78,3 %) и специфичность (93,2 %). Можно утверждать о достаточной адекватности полученной модели [24] и возможности ее применения для прогнозирования наступления летального исхода при COVID-19.

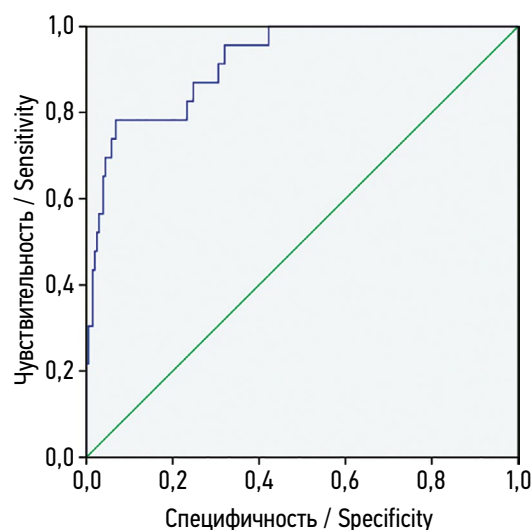
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К наиболее значимым предикторам эффективности упреждающей противовоспалительной терапии кроме установленного объема повреждения легочной ткани



**Рис. 5.** Распределение пациентов по уровню С-реактивного белка с учетом исхода (исход условно: 0 — выписка, 1 — летальный исход). Median — среднее значение

**Fig. 5.** Distribution of the patients according to the level of C-reactive protein considering the outcome (conditional outcome: 0 — discharge, 1 — death)



**Рис. 6.** ROC-кривая модели оценки вероятности наступления летального исхода

**Fig. 6.** ROC-curve of the model for assessing the probability of a fatal outcome

**Таблица 2.** Результат исследования связи предикторов ответа с летальным исходом

**Table 2.** The result of the study on the relationship between predictors of response and death

Показатель	В	SE	Критерий Вальда	Степень свободы	p	ОШ	95 % ДИ для ОШ	
							нижняя граница	верхняя граница
Уровень Д-димера	0,155	0,044	12,300	1	0,000	1,168	1,071	1,273
Срок от начала клинических проявлений COVID-19	0,129	0,066	3,795	1	0,051	1,137	0,999	1,294
Уровень С-реактивного белка	0,010	0,003	8,812	1	0,003	1,010	1,003	1,017
Наличие кислородной поддержки	1,676	0,346	23,500	1	0,000	5,346	2,715	10,530
Константа	-7,015	1,203	34,023	1	0,000	0,001		

а. Переменные, включенные на шаге 1: наличие кислородной поддержки.

б. Переменные, включенные на шаге 2: уровень Д-димера.

с. Переменные, включенные на шаге 3: уровень С-реактивного белка.

д. Переменные, включенные на шаге 4: срок от начала клинических проявлений COVID-19

*Примечание.* В — коэффициент в программе SAS VA 9.4.; SE — стандартная ошибка; p — статистическая значимость; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; COVID-19 новая коронавирусная инфекция.

следует относить наличие кислородной поддержки, уровень С-реактивного белка, срок от начала клинических проявлений COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний, степень компенсации сопутствующей патологии и ее терапия, уровень лейкоцитов и нейтрофилов. Положительный вклад в эффективность патогенетической терапии, в том числе при противовоспалительном лечении, вносит присоединение антибактериальной терапии. Тем не менее решение о проведении антибактериальной терапии необходимо принимать строго индивидуально. Прогностически значимой является оценка уровня Д-димера для снижения риска развития жизнеугрожающих тромбозомболических осложнений.

Полученные данные показали, что раннее назначение упреждающей противовоспалительной терапии увеличивает вероятность выздоровления у пациентов на 13 %, повышение уровня С-реактивного белка статистически значимо на 1 % ухудшает прогноз пациента, в то время как рост уровня Д-димера ухудшает его на 16 %. Наличие в анамнезе ишемической болезни сердца и гипертонической болезни также неблагоприятно влияют на прогноз больного. Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе при непосредственном развитии системного воспаления на исход заболевания не повлиял.

Разработка способов прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 требует комплексного подхода. Для повышения точности прогноза пациента оценка должна объединять несколько методов прогнозирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал. 2021. Vol. 26, No. 4. P. 116–131. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
2. Материалы по коронавирусу для терапевтов [Электронный ресурс] // Официальный сайт Евразийской Ассоциации Терапевтов. Режим доступа: <https://euat.ru/covid-19/publications>. Дата обращения: 25.09.2021.
3. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. et al. Cytokine release syndrome // J. Immunother. Cancer. 2018. Vol. 6, No. 1. P. 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
4. Zhang C., Wu Z., Li J.-W. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. Vol. 55, No. 5. P. 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 от 21.09.2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=50819>. Дата обращения: 15.09.2021.
6. Liu Y., Wang Z., Ren J. et al. A COVID-19 Risk assessment decision support system for general practitioners: design and develop-

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** *И.М. Сухомлинова* — разработка темы исследования, подбор материала, формирование баз данных пациентов, статистический анализ, написание статьи; *И.Г. Бакулин* — разработка темы исследования, координация работы исследовательской группы, статистический анализ, написание статьи; *М.Ю. Кабанов* — разработка темы исследования, подбор материала, координация работы исследовательской группы, компьютерное моделирование статистических данных, написание статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study had no external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Author contributions.** *I.M. Sukhomlinova* — development of a research topic, selection of material, formation of patient databases, statistical analysis, writing an article; *I.G. Bakulin* — development of the research topic, coordination of the work of the research group, statistical analysis, writing the article; *M.Yu. Kabanov* — development of the research topic, selection of material, coordination of the work of the research group, computer modeling of statistical data, writing the article.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article and read and approved the final version before its publication.

ment study // J. Med. Internet Res. 2020. Vol. 22, No. 6. P. e19786. DOI: 10.2196/19786

7. Патент RU2751410C1/13.07.2021. Шкурников М.Ю., Нерси-сян С.А., Тоневский А.Г. Способ оценки риска развития тяжелой формы COVID-19.

8. Патент RU2736341C1/16.11.2020. Степанова Ю.А., Кириллова М.С., Курочкина А.И. Способ прогнозирования течения пневмонии при COVID-19 на основании сопоставления результатов УЗИ и МСКТ легких.

9. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis // JAMA. 2020. Vol. 324. P. 1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023

10. Veiga V.C., Prats J.A.G.G., Farias D.L.C. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial // BMJ. 2021. Vol. 372. P. n84. DOI: 10.1136/bmj.n84

11. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П. и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 2. С. 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172



12. Fomina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P. et al. Temporal clinical and laboratory response to Interleukin-6 receptor blockade with Tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia // *Pathog. Immun.* 2020. Vol. 5, No. 1. P. 327–341. DOI: 10.20411/pai.v5i1.392
13. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) ClinicalTrials.gov NCT04317092.
14. Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В. и др. Эффективность таргетной терапии ингибитором ил-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом Sars-Cov-2 // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020. Т. 5, № 4. С. 8–13. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13
15. Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study // *J. Infect.* 2020. Vol. 81, No. 4. P. 647–679. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.052
16. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
17. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2020. Т. 12, № 2. С. 27–38. DOI: 10.17816/mechnikov202012227-38
18. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.-L. et al. 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. Vol. 181, No. 1. P. 32–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
19. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

- В версиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 // *Профилактическая медицина.* 2021. Т. 24, № 5–2. С. 4–41. DOI: 10.17116/profmed2021240524
20. ClinicalTrials.gov: Идентификатор EudraCT : 2020-001386-37 [Электронный ресурс]. Дата обращения: 15.09.2021.
21. Sciascia S., Aprà F., Baffa A. et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19 // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020. Vol. 38, No. 3. P. 529–532.
22. Трухачева Н.В. Медицинская статистика: учебное пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017.
23. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* 2020. Vol. 579, No. 7798. P. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
24. Wang X., Fang X., Cai Z. et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among covid-19 patients: a systemic review and meta-analysis // *Research (Wash DC).* 2020. Vol. 2020. P. 2402961. DOI: 10.34133/2020/2402961
25. Bonafe M., Prattichizzo F., Giuliani A. et al. Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020. Vol. 53. P. 33–37. DOI: 10.1016/j.cytog-fr.2020.04.005
26. Martín-Rodríguez F., López-Izquierdo R., Del Pozo Vegas C. et al. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study // *Heart Lung.* 2020. Vol. 49, No. 5. P. 585–591. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.02.047
27. Luk A.O.Y., Ng S.S.S., Holt R.I.G. Impact of diabetes on COVID-19 and other infection: Report from the 22<sup>nd</sup> Hong Kong Diabetes and Cardiovascular Risk Factors – East Meets West Symposium // *Diabet Med.* 2021. Vol. 38, No. 5. P. e14547. DOI: 10.1111/dme.14547

## REFERENCES

1. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):116–131. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
2. Materialy po koronavirusu dlya terapevtov [Internet]. Ofitsial'nyy sayt Evraziyskoy Assotsiatsii Terapevtov. Available from: <https://euat.ru/covid-19/publications>. Accessed: Sept 25, 2021. (In Russ.)
3. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
4. Zhang C, Wu Z, Li J-W, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
5. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 12 ot 21.09.2021 [Internet]. Available from: <http://nasci.ru/?id=50819>. Accessed: Sept 15, 2021. (In Russ.)
6. Liu Y, Wang Z, Ren J, et al. A COVID-19 Risk assessment decision support system for general practitioners: design and development study. *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e19786. DOI: 10.2196/19786
7. Patent RU2751410C1/13.07.2021. Shkurnikov MYu, Nersisyan SA, Tonevickij AG. Method for assessing the risk of development of severe COVID-19. (In Russ.)
8. Patent RU2736341C1/16.11.2020. Stepanova YuA, Kirillova MS, Kurochkina AI. Sposob prognozirovaniya techeniya pnevmonii pri COVID-19 na osnovanii sopostavleniya rezul'tatov UZI i MSKT legkikh. (In Russ.)
9. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
10. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;372:n84. DOI: 10.1136/bmj.n84
11. Fomina DS, Poteshkina NG, Beloglazova IP, et al. Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. *Pulmonologiya.* 2020;30(2):164–172. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172
12. Fomina DS, Lysenko MA, Beloglazova IP, et al. Temporal clinical and laboratory response to Interleukin-6 receptor blockade with

Tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Pathog Immun.* 2020;5(1):327–341. DOI: 10.20411/pai.v5i1.392

13. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) ClinicalTrials.gov NCT04317092.

14. Ganyukova NG, Likstanov MI, Kosinova MV, et al. Efficiency of IL-6 inhibitor (olokizumab) in suppressing inflammation in patients with moderate COVID-19 pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(4):8–13. (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13

15. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020;81(4):647–679. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.052

16. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

17. Sayganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(2):27–38. (In Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov34932

18. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. 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

19. Drapkina OM, Mayev IV, Bakulin IG, et al. Provisional guidelines: "Diseases of the digestive organs in conditions of a pandemic new coronavirus infection (COVID-19)". Version 2. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(5–2):4–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed2021240524

20. ClinicalTrials.gov: Идентификатор EudraCT : 2020-001386-37 [Internet]. Accessed: Sept 15, 2021.

21. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):529–532.

22. Truhacheva NV. *Medicinskaya statistika: uchebnoe posobie.* Rostov-na-Donu: Feniks, 2017. (In Russ.)

23. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7

24. Wang X, Fang X, Cai Z, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among covid-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research (Wash DC).* 2020;2020:2402961. DOI: 10.34133/2020/2402961

25. Bonafe M, Prattichizzo F, Giuliani A, et al. Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:33–37. DOI: 10.1016/j.cytog-fr.2020.04.005

26. Martin-Rodriguez F, Lopez-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, et al. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study. *Heart Lung.* 2020;49(5):585–591. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.02.047

27. Luk AOY, Ng SSS, Holt RIG. Impact of diabetes on COVID-19 and other infection: Report from the 22<sup>nd</sup> Hong Kong Diabetes and Cardiovascular Risk Factors – East Meets West Symposium. *Diabet Med.* 2021;38(5):e14547. DOI: 10.1111/dme.14547

## ОБ АВТОРАХ

\* **Ирина Михайловна Сухомлинова**, соискатель;  
адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2325-8971>;  
eLibrary SPIN: 6953-1120; e-mail: [sukhomlinova2021@list.ru](mailto:sukhomlinova2021@list.ru)

**Игорь Геннадьевич Бакулин**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>;  
Scopus Author ID: 6603812937; ResearcherID: P-4453-2014;  
eLibrary SPIN: 5283-2032; e-mail: [igbakulin@yandex.ru](mailto:igbakulin@yandex.ru)

**Максим Юрьевич Кабанов**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9763-8497>;  
e-mail: [makskabanov@gmail.ru](mailto:makskabanov@gmail.ru)

## AUTHORS INFO

\* **Irina M. Sukhomlinova**, MD, applicant;  
address: 47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2325-8971>;  
eLibrary SPIN: 6953-1120; e-mail: [sukhomlinova2021@list.ru](mailto:sukhomlinova2021@list.ru)

**Igor G. Bakulin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>;  
Scopus Author ID: 6603812937; ResearcherID: P-4453-2014;  
eLibrary SPIN: 5283-2032; e-mail: [igbakulin@yandex.ru](mailto:igbakulin@yandex.ru)

**Maxim Yu. Kabanov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9763-8497>;  
e-mail: [makskabanov@gmail.ru](mailto:makskabanov@gmail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author