

Влияние левилимаба на клинику и динамику биомаркеров воспаления у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19

Т.Н. Ниженко, Е.В. Ших, Ж.М. Сизова, В.Н. Дроздов, Н.И. Лapidус[✉], nat_lap@mail.ru, А.Е. Пахомова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. В настоящее время хорошо известно, что у части пациентов с COVID-19 развивается патологическая системная воспалительная реакция с осложнениями, приводящими к полиорганной недостаточности. Необходимо как можно раньше оценить тяжесть и прогноз заболевания, а также эффективность проведенного лечения. С этой целью используется ряд лабораторных показателей, таких как С-реактивный белок (СРБ), IL-6, фибриноген, ферритин, на основании динамики которых можно определить прогноз заболевания.

Цель. Оценить эффективность применения левилимаба у амбулаторных пациентов с COVID-19 на основании динамики изменений лабораторных показателей активности воспаления крови.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 120 пациентов с COVID-19, получавшие стандартную терапию (СТ). Пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу больных, получивших 2 инъекции блокатора рецепторов IL-6 левилимаба, вошли 47 мужчин и 29 женщин (средний возраст 46,7 года); контрольную группу, находившуюся только на СТ, составили 21 мужчина и 23 женщины (средний возраст 46,3 ± 2 года).

Результаты. В основной группе отмечалась более быстрая нормализация лабораторных показателей активности воспаления. Уровень СРБ через 14 дней наблюдения в основной группе статистически значимо снизился на 18,9 (67%) ($p < 0,05$), а в группе контроля на 14,3 (46,9%) ($p < 0,05$). Уровень IL-6 у больных контрольной группы статистически значимо снизился, а в группе левилимаба не изменился. Динамика уровня фибриногена показала, что в группе пациентов, получавших левилимаб, отмечалось статистически значимое снижение фибриногена на 35% от исходного уровня ($p < 0,05$), в отличие от группы контроля, где показатели фибриногена практически не изменились (снижение на 3,8%) ($p < 0,05$).

Заключение. Терапия левилимабом, проведенная в начале заболевания коронавирусной инфекцией, приводит к более быстрой нормализации лабораторных показателей активности воспаления и способствует предотвращению тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, левилимаб, С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген, противовоспалительная терапия

Для цитирования: Ниженко ТН, Ших ЕВ, Сизова ЖМ, Дроздов ВН, Лapidус НИ, Пахомова АЕ. Влияние левилимаба на клинику и динамику биомаркеров воспаления у амбулаторных пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19. *Медицинский совет.* 2024;18(9):116–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-201>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of levilimab on the clinical presentations and changes in inflammatory biomarkers in outpatients with mild to moderate COVID-19

Tatiana N. Nizhenko, Evgenia V. Shikh, Zhanna M. Sizova, Vladimir N. Drozdov, Natalia I. Lapidus[✉], nat_lap@mail.ru, Angelina E. Pakhomova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. It is now well known that a proportion of patients with COVID-19 develop a pathological systemic inflammatory response with complications resulting in multiple organ failure. The severity and prognosis of the disease, as well as the effectiveness of the treatment provided should be assessed as early as possible. For this purpose, a number of laboratory markers are used, such as C-reactive protein (CRP), IL-6, fibrinogen, ferritin, and changes in these parameters serve as a basis for the disease prognosis.

Aim. To evaluate the effectiveness of levilimab in outpatients with COVID-19 based on the analysis of changes in laboratory markers of blood inflammatory activity.

Material and methods. A total of 120 patients with COVID-19 receiving standard therapy (ST) were included in the study. The patients were divided into 2 groups: the treatment group of patients who received 2 injections of levilimab, IL-6 receptor blocker, included 47 men and 29 women (average age 46.7 years); the control group, who only received CT, included 21 men and 23 women (average age 46.3 ± 2 years).

Results. The treatment group demonstrated a faster normalization of laboratory markers of inflammatory activity. After 14 days of follow-up, the CRP levels in the treatment group decreased significantly by 18.9 (67%) ($p < 0.05$), and in the control group

by 14.3 (46.9%) ($p < 0.05$). The IL-6 level significantly decreased in patients of the control group, but did not change in the levilimab group. The changes in fibrinogen levels showed that the group of patients, who received levilimab, had a significant decrease in fibrinogen by 35% from baseline ($p < 0.05$), in contrast to the control group, in which fibrinogen levels virtually did not change (3.8% decrease) ($p < 0.05$).

Conclusion. Levilimab therapy carried out at onset of coronavirus infection results in a faster normalization of laboratory markers of inflammatory activity and helps prevent the severe course of COVID-19.

Keywords: COVID-19, levilimab, C-reactive protein, interleukin-6, fibrinogen, anti-inflammatory therapy

For citation: Nizhenko TN, Shikh EV, Sizova ZM, Drozdov VN, Lapidus NI, Pakhomova AE. The effect of levilimab on the clinical presentations and changes in inflammatory biomarkers in outpatients with mild to moderate COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-201>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что вирус COVID-19 вызывает повреждение эндотелиальных клеток с последующим развитием эндотелиита и тромбозов, нарушение регуляции иммунного ответа, что в дальнейшем приводит к полиорганной недостаточности, связанной с высокой летальностью [1–3]. В связи с этим особенно важным представляется как можно точнее выделять пациентов с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. С этой целью успешно используется определение уровня биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли (TNF) α , интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), которые могут быть значительно повышены у пациентов с инфекцией COVID-19 [4–6]. В последующем к провоспалительной стадии и активации иммунной системы присоединяются признаки подавления иммунитета, которые характеризуются лимфопенией, низким количеством CD4 и CD8 Т-клеток, повышающими риск бактериальной инфекции [7–10]. Важнейшая роль иммунных механизмов в развитии тяжелых форм COVID-19 позволила использовать эффективность иммуномодулирующих методов лечения. Для подавления гипериммунного воспалительного ответа, вызванного COVID-19, использовались «антицитокиновые» препараты, в частности ингибиторы IL-6, первые сообщения об эффективности которых при COVID-19 были опубликованы уже вскоре после начала пандемии в Китае и Италии, а затем и в других странах [11–14]. Препараты этой группы представляют собой моноклональные антитела, которые взаимодействуют с рецепторами IL-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) или непосредственно с цитокином (олокизумаб) [15–17]. При этом у пациентов с COVID-19 тяжелого течения не было выявлено достоверной разницы в эффективности тоцилизумаба и олокизумаба [18].

В Российской Федерации разработан еще один ингибитор IL-6 препарат левилимаб, который на данный момент является единственным ингибитором как растворимых, так и мембранных рецепторов IL-6, и разрешен к применению при коронавирусной инфекции. Особенность его молекулы – глубокая модификация Fc-фрагмента, нацеленная на улучшение фармакокинетических параметров с удлинением периода полувыведения и снижение явлений цитотоксичности с улучшением переносимости терапии [19].

Клиническая эффективность левилимаба была доказана в нескольких исследованиях. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA отмечено клиническое улучшение на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусной пневмонии тяжелого течения без необходимости инвазивной вентиляции легких, получавших левилимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации с СТ ($n = 103$), по сравнению с 42,7% пациентов в группе СТ и плацебо ($p = 0,0034$). Кроме того, у пациентов из группы левилимаба начиная с 13-го дня отметили более высокую частоту выписки из стационара, составившую 53,9% по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами ($p > 0,05$) [19, 20].

В ходе многоцентрового открытого обсервационного клинического исследования по влиянию препарата левилимаба (Илсира®, АО «БИОКАД», Россия) в комбинации со СТ на динамику инфекционного процесса у больных с тяжелым течением COVID-19 было доказано, что данный препарат при включении в стандартную схему терапии обладает значимым противовоспалительным эффектом и снижает вероятность прогрессии деструкции легочной ткани. В данном исследовании пациентам 1-й группы ($n = 100$) назначали подкожно однократно левилимаб в дозе 162 мг в сочетании со СТ. Пациенты 2-й группы ($n = 139$) получали барицитиниб в дозе 4 мг 2 раза в сут. в течение 7 дней в сочетании со СТ. Пациенты 3-й группы ($n = 200$) получали только СТ, которая включала фавипиравир, ривароксабан, левофлоксацин и парацетамол. По результатам исследования частота госпитализации пациентов с COVID-19 была минимальной в группе левилимаба в дополнение к СТ. По результатам лабораторных исследований у пациентов, получавших левилимаб в сочетании с СТ, была достигнута наилучшая динамика изменения СРБ с достоверно наибольшего уровня (мг/л) к наименьшему по сравнению с другими группами. В группе пациентов, получавших левилимаб, исходно был наименьший уровень лимфоцитов, однако к 5-му дню лечения положительная динамика нарастания их уровня не уступала по сравнению с другими группами. Пациенты из группы левилимаба достоверно реже нуждались в кислородной поддержке по сравнению с группой СТ. Также в этой группе не было госпитализированных пациентов, переведенных на ИВЛ [21].

Возможности фармакотерапии амбулаторных пациентов с высоким риском развития осложнений на фоне легкого / среднетяжелого течения коронавирусной инфекции в значительной мере ограничены, что обуславливает необходимость изучения возможностей дополнения стандартной схемы лечения таргетными препаратами. Доступные результаты клинических исследований левелимаба позволили предположить, что раннее назначение этих препаратов с целью умеренной иммуносупрессии в добавление к СТ на амбулаторном этапе может снизить риск тяжелой пневмонии у коморбидных пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции. В связи с этим нами было проведено исследование по изучению влияния левелимаба на клинику и динамику уровней биомаркеров воспаления у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

Цель исследования – оценить эффективность применения левелимаба у амбулаторных пациентов с COVID-19 на основании динамики изменений лабораторных показателей активности воспаления крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное одноцентровое исследование было последовательно включено 120 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (68 мужчин (57%) и 52 женщины (43%)) в возрасте от 23 до 64 лет (средний возраст – 46,5 года), наблюдавшихся амбулаторно в Городской поликлинике № 2 Департамента здравоохранения города Москвы в период с сентября 2021 г. по январь 2022 г. Анамнестически длительность заболевания к моменту обращения пациента в поликлинику составила в среднем 6,4 дня. Инфекция COVID-19 была подтверждена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обязательным критерием включения пациентов в исследование явилось подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями) и отраженных в ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», правилами ICH GCP и действующими нормативными требованиями.

Критериями невключения в исследование являлись отсутствие подписанного информированного согласия, отрицательный результат ПЦР-теста, противопоказания к введению левелимаба, другие клинически значимые активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания.

После постановки диагноза всем пациентам назначалась СТ согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)», действовавшим на момент проведения исследования [22]. Стандартная терапия включала прием жаропонижающих лекарственных средств (парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства), противовирусных препаратов (фавипиравир, триазавирин), пероральных

антикоагулянтов (ривароксабан, апиксабан) (табл. 1). Затем пациенты методом конвертов были рандомизированы в 2 группы: основную, включавшую терапию левелимабом в дополнение к СТ, и контрольную, где использовалась только СТ. Основную группу составили 76 пациентов (47 мужчин, 29 женщин, средний возраст – 46,7 года), контрольную – 44 пациента (21 мужчина, 23 женщины, средний возраст – 46,3 года). Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, частоте сопутствующих заболеваний, которые могли способствовать более тяжелому течению COVID-19. Распространенность поражения легких по данным КТ и длительность заболевания также не отличались в 2 группах.

Левелимаб вводился пациенту подкожно в дозе 162,0 мг однократно в сут. в день включения в исследование и на 7-й день лечения. Согласно инструкции препарат

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients

Характеристика	Больные, получившие левелимаб (n = 76), n (%)	Больные, не получившие левелимаб (n = 44), n (%)
Средний возраст; лет M(s)	46,7 (10,8)	46,3 (11,2)
Пол (м/ж)	47 (62%) / 29 (38%)	21 (48%) / 23 (52%)
Дни от появления первых симптомов заболевания	6,36 (2,04)	6,4 (2,9)
Сопутствующие заболевания		
Гипертоническая болезнь	18 (24%)	10 (23%)
Сахарный диабет 2-го типа	2 (3%)	–
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	22 (29%)	16 (36%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (3%)	2 (5%)
Стабильная стенокардия	2 (3%)	2 (5%)
Инсульт в анамнезе	3 (4%)	3 (7%)
Факторы риска		
Курение	8 (11%)	2 (5%)
Степень поражения легких по данным КТ		
Без изменений	4 (5%)	1 (2%)
От 0 до 25% (КТ 1)	65 (86%)	39 (89%)
От 25 до 50% (КТ 2)	7 (9%)	4 (9%)
Жаропонижающая и противовоспалительная терапия		
Парацетамол	21 (28%)	11 (25%)
НПВП	55 (72%)	33 (75%)
Противовирусные		
Фавипиравир	56 (74%)	32 (73%)
Триазавирин	20 (26%)	12 (27%)
Антикоагулянты		
Ривароксабан 10 мг	61 (80%)	38 (86%)
Апиксабан 2,5 мг	11 (14%)	6 (14%)
Не принимали	4 (6%)	–

вводился с помощью преднаполненного шприца в область передней брюшной стенки (отступая не менее 5 см от пупка), либо в область передней и боковой поверхности бедра или средней трети наружной части плеча.

Всем пациентам проводили клинико-инструментальное обследование: осмотр, измерение температуры тела и степени насыщения крови кислородом (SpO₂), компьютерную томографию легких (КТ), общий и биохимический анализы крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина (ФР), фибриногена, D-димера, ИЛ-6 и проадреномедуллина в крови (про-АДМ). Концентрацию про-АДМ измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора Human MR pro-ADM ELISA Kit (FineTest, Китай).

Клиническое наблюдение за пациентами осуществлялось ежедневно дистанционно посредством телефонных звонков. Лабораторные исследования проводились в день обращения и повторно на 14-й день от начала лечения. Больные ежедневно вели дневник наблюдения, в одно и то же время утром проводили термометрию, оценивали по предлагаемым опросникам степень выраженности кашля, слабости и давали общую оценку своему состоянию. Повторно осмотр больных с регистрацией температуры тела медицинским персоналом и пульсоксиметрией проводили на 7-й день от начала лечения, лабораторные исследования – на 14-й день. Конечной точкой исследования была госпитализация пациента в случае ухудшения тяжести течения заболевания. В случае госпитализации наблюдение за пациентом прекращали.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении результаты представляли в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (s). При наличии нормального распределения использовали критерий Стьюдента (t) или парный критерий (t) для парных выборок. При отсутствии нормального распределения использовали U-тест Манна – Уитни и для парных выборок. Достоверность разницы по распределению качественных признаков в группах оценивали по критерию χ^2 . Для оценки риска конечных точек проводили однокфакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

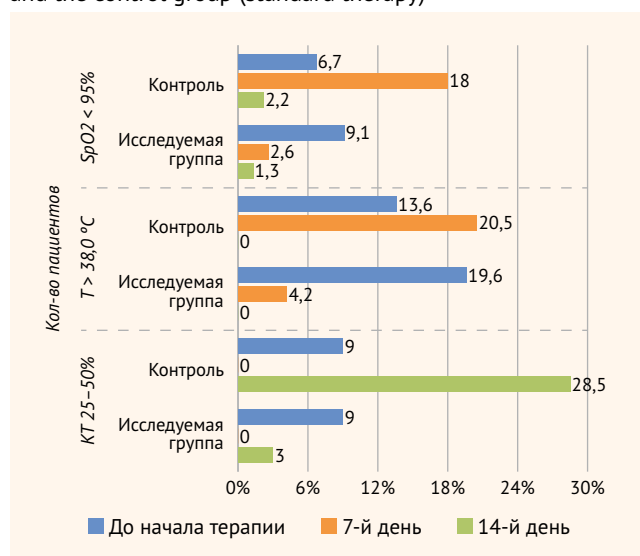
Анализ клинических симптомов при включении пациентов с COVID-19 в исследование не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами по частоте лихорадки ($>38,0^\circ\text{C}$), снижения SpO₂ $< 95\%$ и распространенности поражения легких по данным КТ (рис. 1). На 7-й день после включения больных в исследование частота лихорадки в основной группе (без учета госпитализированных пациентов, выбывших из исследования) была достоверно ниже, чем в контрольной (3,9 и 20,5% соответственно; $p < 0,05$), на 14-й день наблюдения температура тела у всех пациентов нормализовалась. Доля пациентов с SpO₂ $< 95\%$ в основной группе

на 7-й день наблюдения также была достоверно ниже, чем в контрольной (2,6 и 18,0% соответственно; $p < 0,05$).

Показатели клинического, биохимического анализа крови и коагулограммы у больных основной и контрольной групп в начале исследования статистически значимо не отличались (табл. 2).

● **Рисунок 1.** Динамика клинических проявлений коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных исследуемой группы (получившие левилимаб) и контрольной группы (стандартная терапия)

● **Figure 1.** Changes in clinical symptoms of coronavirus infection (COVID-19) in patients of the treatment group (levilimab) and the control group (standard therapy)



● **Таблица 2.** Лабораторные показатели воспалительной активности у больных острой коронавирусной инфекцией [M(s)]

● **Table 2.** Laboratory markers of inflammatory activity in patients with acute coronavirus infection [M(s)]

Лабораторные показатели	Получавшие левилимаб (исследуемая группа)		Не получавшие левилимаб (контрольная группа)	
	При включении n = 76	14-й день n = 63	При включении n = 44	14-й день n = 28
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	5,14 (1,7)	5,84 (1,3) ²	5,8 (2,4)	7,2 (2,7) ^{1,2}
Нейтрофилы (x10 ⁹ /л)	3,38 (1,1)	2,99 (0,91)	3,8 (1,7)	4,1 (1,4) ¹
Лимфоциты (x10 ⁹ /л)	1,35 (0,45)	2,04 (0,59) ²	1,42 (0,57)	1,96 (0,53) ²
Моноциты (x10 ⁹ /л)	0,47 (0,08)	0,49 (0,04)	0,5 (0,1)	0,7 (0,09) ^{1,2}
Эозинофилы (x10 ⁹ /л)	0,126 (0,07)	0,184 (0,05) ²	0,148 (0,04)	0,159 (0,06) ¹
СОЭ (мм/ч)	28,8 (3,9)	14,8 (1,4) ²	30,0 (3,7)	36,8 (2,8) ¹
СРБ (мг/л)	28,2 (8,8)	9,3 (1,4) ²	30,5 (7,7)	16,2 (3,8) ^{1,2}
Фибриноген (г/л)	4,48 (1,0)	2,87 (0,74) ²	4,75 (0,93)	4,57 (0,73) ¹
Ферритин (мкг/л)	367,8 (48,6)	335,5 (23,5) ²	379,7 (65,4)	357,6 (58,1) ¹
IL6 (пг/мл)	24,7 (7,7)	38,1 (12,6)	27,6 (7,9)	7,9 (2,5) ^{1,2}
Проадреномедуллин (нг/л)	0,547 (0,134)	0,368 (0,086) ²	0,519 (0,169)	0,448 (0,121) ¹

Примечание. 1 – достоверность разницы между исследуемой группой и группой сравнения по критерию t (Стьюдента), $p < 0,05$. 2 – достоверность разницы в группе между днем включения в исследование и 14-м днем наблюдения по парному критерию t (Стьюдента), $p < 0,05$.

На 14-й день наблюдения в обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение количества лейкоцитов, которое было значительно выше в контрольной группе. Уровень лейкоцитов у пациентов, получавших левелимаб, был выше на 13,6% ($p < 0,05$) от исходного уровня, а в контрольной группе – на 24,1% ($p < 0,05$). Кроме того, у больных контрольной группы наблюдалось увеличение количества нейтрофилов, в то время как в исследуемой группе оно снизилось и на 14-й день было статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших левелимаб. В обеих группах на 14-й день наблюдалось статистически значимое повышение количества эозинофилов и лимфоцитов, которое было сопоставимым в 2 группах.

Уровень СРБ через 14 дней наблюдения в основной группе статистически значимо снизился на 18,9 (67%) ($p < 0,05$), в группе контроля – на 14,3 (46,9%) ($p < 0,05$). Аналогичная динамика выявлена и при анализе содержания фибриногена в обеих группах. В основной группе было отмечено статистически значимое снижение фибриногена на 35% от исходного уровня, в отличие от группы контроля, где показатели фибриногена практически не изменились (снижение на 3,8%) ($p < 0,05$). У больных на СТ острой коронавирусной инфекции уровень IL-6 статистически значимо снизился с 27,6 до 7,9 пг/мл, в то время как у больных, получавших левелимаб, отмечался рост уровня IL-6 – с 24,7 до 38,1 пг/мл, но данные изменения были статистически не значимы. Содержание ферритина и про-АДМ на фоне терапии у больных обеих групп статистически значимо не изменилось.

За время наблюдения были госпитализированы 29 (24%) пациентов с COVID-19. Причинами госпитализации явились сохраняющаяся лихорадка ($>38,0$ °C) к 7-му дню заболевания у 12 (41,2%) пациентов, снижение $SpO_2 < 95\%$ у 10 (34,5%), увеличение распространенности поражения легких по данным КТ у 6 (21,3%), желудочно-кишечное кровотечение у 1 (3,5%) пациента.

Факторами риска госпитализации служили артериальная гипертензия (ОР 1,49; 95% ДИ 0,8–2,8; $p = 0,123$), индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (1,96; 1,52–3,2; $p = 0,007$) и распространенность поражения легких 25–50% на момент включения в исследование (8,37; 2,37–29,3; $p = 0,0009$). Хотя бы один фактор риска из перечисленных выше имелся у 64 из 120 пациентов.

В основной и контрольной группах были госпитализированы 13 из 76 (17,1%) пациентов и 16 из 44 пациентов (36,4%) ($p = 0,018$). Таким образом, применение левелимаба привело практически к двукратному снижению риска госпитализации (ОР 0,47; 95% ДИ 0,25–0,88; $p = 0,019$). Сходные результаты были получены среди пациентов с факторами риска. Среди них были госпитализированы 10 (23,8%) из 42 пациентов группы левелимаба и 11 (50,0%) из 22 пациентов контрольной группы (ОР 0,47; 05% ДИ 0,24–0,94; $p = 0,033$).

К 14-му дню наблюдения был выписан 91 (76%) пациент, 63 (69%) из исследуемой группы и 28 (31%) из контрольной группы. Методом Каплана–Мейера была проанализирована вероятность благоприятного течения

острой коронавирусной инфекции (рис. 2). Пропорция «госпитализации» для больных, получавших левелимаб, составила $0,83 \pm 0,043$, это выше, чем для больных, получавших СТ, – $0,59 \pm 0,053$. Соотношение наблюдаемой / ожидаемой «госпитализации» соответственно составляло 0,69 и 1,57. Достоверность разницы для кривых Каплана–Мейера была статистически значима $\chi^2 = 5,33$, $p = 0,021$ (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

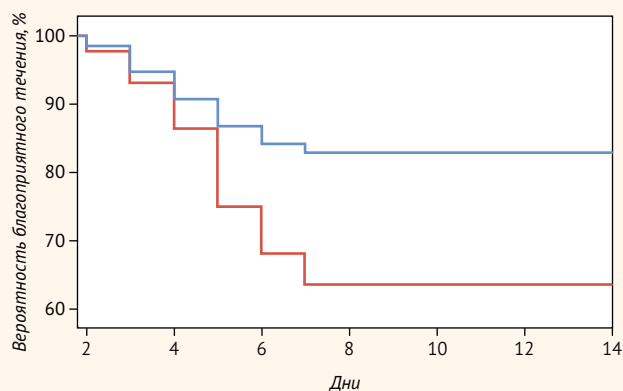
Результаты проведенного исследования показали, что если до начала лечения статистически значимой разницы в показателях воспалительной активности между больными основной группы и группы сравнения не отмечалось, то к 14-му дню наблюдения лабораторные показатели воспаления у больных, получавших левелимаб, были статистически значимо ниже.

Положительная динамика в уровне лейкоцитов у больных COVID-19, получавших СТ, отличалась от больных COVID-19, получавших левелимаб. В группе сравнения отмечался статистически значимый рост уровня лейкоцитов, к 14-му дню лечения он был статистически значимо выше, чем у больных основной группы. При этом отмечено увеличение числа всех популяций лейкоцитов: нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов.

Одним из основных отличий между больными, получавшими СТ и левелимаб и только СТ, было изменение уровня ИЛ-6. При включении в исследование уровень ИЛ-6 в обеих группах больных статистически значимо не отличался. Таким образом, применение левелимаба у больных острой коронавирусной инфекцией приводило к более выраженному купированию воспалительного синдрома и предупреждало развитие системной воспалительной реакции и ее осложнений. Необходимо отметить, что положительная динамика показателей воспалительной активности прямо коррелировала с динамикой клинической картины.

● **Рисунок 2.** Кривые Каплана для госпитализации пациентов с острой коронавирусной инфекцией основной и контрольной групп

● **Figure 2.** Kaplan curves for hospitalized patients with acute coronavirus infection in the treatment and control groups



Переносимость левелимаба была хорошая. Не было отмечено нежелательных лекарственных реакций на введение препарата.

Результаты нашего исследования подтверждаются данными других авторов. Так, клиническая эффективность левелимаба была продемонстрирована в отношении внутригоспитальной летальности как при среднетяжелом течении COVID-19 (6% в группе левелимаба и 10% в группе стандартной терапии, $p < 0,01$), так и при тяжелом течении (63 и 82% соответственно, $p < 0,01$) [23]. Еще в одном исследовании было показано, что при применении левелимаба доля выписанных из стационара пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 составила 92,7%. При этом уже с 3-х сут. после введения препарата отмечалось снижение потребности в кислородотерапии. Наилучшие исходы определялись у пациентов с КТ-1-3, которым левелимаб

вводили в первые 2 сут. после поступления в стационар, что подтверждает целесообразность и эффективность упреждающего подхода в противовоспалительной патогенетической терапии [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение левелимаба значительно ускоряет нормализацию лабораторных показателей активности воспаления крови пациентов с подтвержденным COVID-19. Раннее назначение левелимаба больным COVID-19 легкой и средней степени тяжести может быть эффективным для предотвращения тяжелого течения заболевания на амбулаторном этапе лечения.



Поступила / Received 01.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2024
Принята в печать / Accepted 11.04.2024

Список литературы / References

- Астаповский АА, Дроздов ВН, Ших ЕВ, Лазарева НБ, Сереброва СЮ. Прогностическое значение проадреномедулина у больных с COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(14):200–205. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-200-205>.
- Astapovskii AA, Drozdov VN, Shikh EV, Lazareva NB, Serebrova SYu. Prognostic value of proadrenomedullin in patients with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):200–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-200-205>.
- Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489–493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
- Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):663. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>.
- Pal S, Sengupta S, Lahiri S, Ghosh A, Bhowmick K. Role of biomarkers in prognostication of moderate and severe COVID-19 cases. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(12):3186–3193. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_423_23.
- Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409–2411. <https://doi.org/10.1002/jmv.26097>.
- Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med*. 2020;14(2):117–125. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0773-x>.
- Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
- Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1365–1371. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2020-0411>.
- Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2022;37(7):857–869. <https://doi.org/10.1177/08850666211045626>.
- Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110698>.
- Shubham A, Zeenat F. IL-6 Inhibitors in the Treatment of Serious COVID-19: A Promising Therapy? *Pharmaceut Med*. 2020;34(4):223–231. <https://doi.org/10.1007/s40290-020-00342-z>.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
- Bennardo F, Buffone C, Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with Tocilizumab: Possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*. 2020;106:104659. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104659>.
- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
- Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41–51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.
- Buryachkovskaya L, Lomakin N, Melkumyants A, Docenko J, Serebranyy V. Impact of olokizumab on platelets, leukocytes and erythrocytes during mild COVID-19. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(3):549–551 <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203065>.
- Бобкова СС, Жуков АА, Проценко ДН, Самойленко ВВ, Тюрин ИН. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;1(1):69–76. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-69-76>.
- Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, Samoylenko VV, Tyurin IN. Comparative study of monoclonal anti-IL-6 antibodies in preparations in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*. 2021;1(1):69–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-69-76>.
- Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, Mazurov VI, Musaev GH, Moiseeva OM et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021;70(10-12):1233–1246. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>.
- Новиков ПИ, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Акулкина ЛА, Надточеева ВБ, Моисеев СВ. Левелимаб в лечении COVID-19. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):67–75. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-67-75>.
- Novikov PI, Brovko MYu, Sholomova VI, Akulkina LA, Nadtocheyeva VB, Moiseyev SV. Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(3):67–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-67-75>.
- Хрипун АИ, Старшинин АВ, Антипова ЮО, Лысенко МА, Урожаева ЮВ, Гавриленко ОФ и др. Опыт применения левелимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):668–674. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>.
- Khripun AI, Starshinin AV, Antipova YuO, Lysenko MA, Urozhayeva YuV, Gavrilenko OF et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in out-patient COVID-19 patients' treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(5):668–674. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>.
- Авдеев СН, Адамьян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. 2021. 225 с. Режим доступа: <https://www.nasci.ru/?id=40123>.
- Гомон ЮМ, Стрижелецкий ВВ, Иванов ИГ, Балькина ЮЕ, Ермолов МВ, Колбин АС и др. Эффективность применения левелимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):36–47. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.164>.
- Gomon YuM, Strizheletsky VV, Ivanov IG, Balykina YuE, Ermolov MV, Kolbin AS et al. Efficiency of Levilimab in patients with moderate and severe

COVID-19. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2023;16(1):36–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.164>.

24. Тавлужева ЕВ, Иванов ИГ, Лыткина КА, Плесовский ПА, Безуглая ТВ, Фридман СР и др. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике.

Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(3):31–37. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.

Tavlujeva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, Plesovskiy PA, Bezuglaya TV, Fridman SR et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(3):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ж.М. Сизова, Е.В. Ших

Концепция и дизайн исследования – Т.Н. Ниженко

Написание текста – Т.Н. Ниженко

Сбор и обработка материала – Т.Н. Ниженко

Обзор литературы – Н.И. Лapidus

Анализ материала – Т.Н. Ниженко, А.Е. Пахомова

Статистическая обработка – В.Н. Дроздов

Редактирование – Ж.М. Сизова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ж.М. Сизова, Е.В. Ших

Contribution of authors:

Concept of the article – Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh

Study concept and design – Tatiana N. Nizhenko

Text development – Tatiana N. Nizhenko

Collection and processing of material – Tatiana N. Nizhenko

Literature review – Natalia I. Lapidus

Material analysis – Tatiana N. Nizhenko, Angelina E. Pakhomova

Statistical processing – Vladimir N. Drozdov

Editing – Zhanna M. Sizova

Approval of the final version of the article – Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh

Информация об авторах:

Ниженко Татьяна Николаевна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6194-4422>; dr.nizhenko@gmail.com

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; chih@mail.ru

Сизова Жанна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, директор Методического центра аккредитации специалистов, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>; sizova-klinfarma@mail.ru

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; vndrozdov@yandex.ru

Лapidus Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>; nat_lap@mail.ru

Пахомова Ангелина Евгеньевна, ординатор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7541-6391>; pakhomova1998@rambler.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Nizhenko, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6194-4422>; dr.nizhenko@gmail.com

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Head of the Institute for Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; chih@mail.ru

Zhanna M. Sizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of medical and social assessment, urgent and ambulatory care of Internal Diseases, Head of the Methodological Centre for Accreditation of Specialists, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>; sizova-klinfarma@mail.ru

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; vndrozdov@yandex.ru

Natalia I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of medical and social assessment, urgent and ambulatory care of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>; nat_lap@mail.ru

Angelina E. Pakhomova, Resident of the Department of Medical and Social Assessment, Urgent and Ambulatory Care of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7541-6391>; pakhomova2000@rambler.ru