

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В.А. Капацина¹, М.А. Вашукова^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,2}

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Pathogenetic therapy in patients with COVID-19

V.A. Kapatsina¹, M.A. Vashukova^{1,2}, D.A. Gusev^{1,2}

¹ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала поистине глобальным вызовом для всего человечества, и, прежде всего, для системы здравоохранения. Среди её важнейших аспектов, требующих тщательного анализа, — клинико-лабораторные особенности течения заболевания, позволяющие определить подходы к патогенетической терапии при тяжелых формах заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт больных COVID-19 тяжелого течения, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в 2020–2022 гг. Оценена клинико-лабораторная характеристика, включая уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6, динамику лихорадки. Определены критерии назначения препаратов для патогенетической терапии у пациентов с COVID-19 и их эффективность.

Результаты. При лечении пациентов с COVID-19 необходимо тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая опережает изменение лабораторных показателей. Введение препаратов гуманизированных антител приводит к регрессу общинфекционной симптоматики, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности и, как следствие, к сокращению сроков нахождения пациентов в стационаре. Крайне важно своевременное упреждающее введение препаратов в период нарастания «цитокинового шторма». Время оптимального назначения препаратов — 1–3-й день от момента поступления до перевода пациента на ИВЛ.

Ключевые слова: COVID-19, патогенез, генерализация вирусной инфекции, иммунопатологические механизмы, лечение.

Введение

На протяжении более чем 2 лет человечество ведет борьбу с инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека (SARS-CoV-2).

Основным патогенетическим синдромом COVID-19, определяющим тяжесть течения заболевания и в некоторых случаях приводящим к смерти пациента, является тяжелая дыха-

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) has become a truly global challenge for all of humanity, and, above all, for the healthcare system. Among its most important aspects that require careful analysis are the clinical and laboratory features of the course of the disease, which make it possible to determine approaches to pathogenetic therapy in severe forms of the disease.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of patients with severe COVID-19 who were hospitalized in St. Petersburg State Budgetary Infectious Diseases Clinical Hospital named after S.P. Botkin in 2020–2022. Clinical and laboratory characteristics were assessed, including levels of C-reactive protein, interleukin-6, and fever dynamics. The criteria for prescribing drugs for pathogenetic therapy in patients with COVID-19 and their effectiveness were determined.

Results. In the treatment of patients with COVID-19, it is necessary to carefully evaluate the clinical picture of the course of the disease, which is ahead of changes in laboratory parameters. The introduction of humanized antibody preparations leads to a regression of general infectious symptoms, subjective and objective manifestations of respiratory failure and, as a result, to a reduction in the length of stay of patients in the hospital. It is extremely important to timely preventive administration of drugs during the period of increasing "cytokine storm". The optimal time for prescribing drugs is 1–3 days from the moment of receipt, until the patient is transferred to a ventilator.

Key words: COVID-19, pathogenesis, generalization of viral infection, immunopathological mechanisms, treatment.

ная недостаточность, проявляющаяся в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1, 12]. Если в начале изучения заболевания большое значение придавалось искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в интенсивном режиме, аналогии с тяжелым гриппом (H1N1) [19], в настоящий момент многие инфекционисты и реаниматологи признают значительно меньшую эффективность проведения ИВЛ, из-

менилась тактика ведения данной категории пациентов [11].

Основное значение в генерализации коронавирусной инфекции имеет «цитокиновый шторм» и, как следствие, повреждение микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови [2, 5]. Выраженный подъем температуры у многих пациентов обусловлен синдромом системной воспалительной реакции («цитокиновым штормом»), связанным с повреждением альвеолярных макрофагов [5, 10]. Основное внимание при этом уделяется IL-6 [3, 7]. Повышенные сывороточные концентрации интерлейкина-6 (IL-6) и других провоспалительных цитокинов являются признаками тяжелого течения инфекции [9]. Синдром высвобождения цитокинов часто встречается у пациентов с COVID-19, а повышенный уровень IL-6 в сыворотке коррелирует с дыхательной недостаточностью, ОРДС и неблагоприятными клиническими исходами [8]. Показано, что IL-6 стимулирует повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), что также является биомаркером тяжелой бета-коронавирусной инфекции [8]. Показано, что в гомеостатических условиях уровень IL-6 в кровотоке составляет всего 1–5 пг/мл, но при воспалении эти уровни могут повышаться более чем в 1000 раз [13, 14]. Концентрация рецепторов в тысячи раз превышает содержание IL-6 [13, 14]. Поэтому важно заблокировать как сам IL-6, так и его рецепторы [11].

Применение препаратов гуманизированных моноклональных антител к IL-6 и к рецептору IL-6 приводит к улучшению общего состояния пациентов через 24 ч после введения, к снижению температуры тела в течение 7 дней после введения, сокращает сроки госпитализации пациентов [6, 14, 15, 17]. В некоторых работах показано более значимое снижение смертности в течение 28 дней от любых причин при введении препаратов моноклональных антител к рецепторам IL-6, снижение потребностей в переводе в отделение реанимации, на ИВЛ, снижение рисков смерти в отдаленной перспективе [17, 18].

Цель исследования – проанализировать опыт применения препаратов моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 и интерлейкину-6 в патогенетической терапии больных с COVID-19.

Материалы и методы исследования

Выполнен ретроспективный анализ 1332 медицинских карт больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2020–2022 гг. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19». Во всех случаях диагноз подтвержден обнаружением РНК вируса SARS-Co-V в мазках из ротоглотки

методом ПЦР. У всех пациентов по результатам лучевых методов исследования (компьютерной томографии или рентгенографии легких) подтверждена двусторонняя полисегментарная пневмония. В ходе работы проводилась оценка клинической симптоматики, а также лабораторная диагностика путем проведения общеклинического исследования крови, ряда биохимических показателей (уровней С-реактивного белка и интерлейкина-6 в сыворотке крови). Все показатели изучались в динамике инфекционного процесса.

Пациентам вводились препараты: рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (МНН – тоцилизумаб) в дозе 400 мг внутривенно капельно однократно, гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) моноклональное антитело к IL-6 (МНН – олокизумаб) в дозе 128 мг подкожно однократно и рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецепторам IL-6 (МНН- левилимаб) в дозе 324 мг подкожно однократно.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. При сравнении выборка использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки корреляционных зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Вилкоксона. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В анализ включены данные 1332 пациентов, из которых 640 мужчин и 692 женщины (48,0% и 52,0% соответственно).

Средний возраст больных составил $56,28 \pm 13,6$ лет (мужчины – $55,3 \pm 13,2$ лет, женщины – $57,0 \pm 13,7$ года).

380 пациентов (28,5%) находились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии и были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

У 1332 пациентов (100%) имелось поражение легких различной степени, подтвержденное лучевыми методами.

Сведения о возрастном составе, сроках пребывания пациентов в стационаре и исходах заболевания представлены в таблице 1.

Все пациенты получали этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), действовавшими на момент госпитализации пациентов.

В соответствии с данными методическим рекомендациями всем пациентам по схеме патогене-

Таблица 1

Сведения о поле, возрастном составе, сроках пребывания пациентов в стационаре и исходах заболевания

Всего (n)	1322
Мужчин	640 (48,0%)
Женщин	692 (52,0%)
Средний возраст	56,2±13,6
Средний возраст, мужчины	55,3±13,2
Средний возраст, женщины	57,0±13,7
Койко-день	20,2±9,7
Госпитализировано в ОРИТ	308 (28,5%)
Койко-день в ОРИТ	8,3±7,2
Умерли	103 (7,7%)

нетической терапии для упреждения развития «синдрома высвобождения цитокинов» вводился препарат тоцилизумаб, олокизумаб или левилимаб однократно.

Из 1332 пациентов 339 пациентам в качестве патогенетической терапии вводили препарат тоцилизумаб, 770 пациентам — препарат левилимаб, 223 пациентам — препарат олокизумаб.

Сведения о возрастном составе, сроках пребывания пациентов в стационаре и исходах заболевания в зависимости от введенного препарата представлены в таблице 2.

Назначение препарата осуществлялось по решению врачебной комиссии учреждения при обязательном получении добровольного информированного согласия пациента. Показаниями для назначения препаратов патогенетической терапии являлись нарастание интоксикационного

синдрома, прогрессирующее увеличение уровня СРБ, лихорадка >38° С, резистентная к НПВП, нарастающая лимфопения, уровень IL-6 > 10 пк/мл. У всех пациентов перед введением проводилось обследование для исключения противопоказаний для введения данных препаратов (наличие сепсиса, активного вирусного гепатита В, нейтропении, тромбоцитопении), пациенты не получали иммуносупрессивной терапии.

У всех пациентов введение препаратов патогенетической терапии осуществлялось на 3-й день от момента поступления в стационар, интерквартильный интервал составил в случае введения препарата тоцилизумаб 1 день, в случае введения препаратов левилимаб и олокизумаб — 2 дня. Данные представлены в таблице 3.

Лабораторные данные пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 2

Сведения о поле, возрастном составе, сроках пребывания пациентов в стационаре и исходах заболевания в зависимости от введенного препарата

Показатель	Тоцилизумаб	Левелимаб	Олокизумаб
Всего (n)	339	770	223
Мужчин	168 (49,6%)	353 (45,8%)	119 (53,4%)
Женщин	171 (50,4%)	414 (54,2%)	104 (46,6%)
Средний возраст*	53,6±14,7	58,5±13,4	56,5±12,6
Средний возраст, мужчины*	54,5±13,4	56,2±13,4	55,3±12,9
Средний возраст, женщины*	52,6±15,9	60,4±13,1	57,9±12,2
Койко-день*	21,1±9,9	20,5±10,7	19,1±8,5
Госпитализировано в ОРИТ	165 (49,1%)	173 (22,5%)	42 (18,8%)
Койко-день в ОРИТ*	9,0±6,9	9,1±9,0	6,7±5,8
Умерло	54 (16,1%)	41 (5,3%)	8 (3,4%)

* Результат представлен в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

Таблица 3

Время введения препаратов от момента госпитализации

Показатель	Тоцилизумаб	Левелимаб	Олоклизумаб
Время введения от момента госпитализации, сутки*	3(1)	3(2)	3(2)

* Результат представлен в виде медианы межквартильного интервала.

Таблица 4

Лабораторные данные пациентов в зависимости от даты введения препарата

Показатель	Тоцилизумаб	Левелимаб	Олоклизумаб
СРБ при поступлении, мг/л*	105,1±11,3	62,4±56,6	72,8±60,6
СРБ до введения, мг/л*	99,3±8,7	61,2±54,2	61,1±63,1
СРБ через 24 ч после введения, мг/л*	67,4±6,9	54,3±51,7	53,0±48,5***
IL-6 при поступлении, пк/мл*	46,8±7,9	26,7±43,8	41,3±86,7
IL-6 до введения, пк/мл*	159,2±24,1**	64,6±90,9**	124,9±176,0**
IL-6 через 24 ч после введения, пк/мл*	205,1±29,5***	87,2±130,0***	205,3±192,9***

* Результат представлен в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между лабораторным показателем при поступлении и через 24 ч после введения).

*** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между лабораторным показателем при поступлении и до введения).

У всех пациентов наблюдались повышенные уровни СРБ при поступлении в стационар. У пациентов, получивших тоцилизумаб, он составил $105,1 \pm 11,3$ мг/л, у пациентов, которым был введен левилимаб, — $62,4 \pm 56,6$ мг/л, олоклизумаб — $72,8 \pm 60,6$ мг/л. После введения препаратов наблюдалось снижение уровней СРБ на 1-е сутки после введения, статистически значимое снижение показано у пациентов, получивших препарат олоклизумаб по сравнению с уровнем СРБ в 1-е сутки поступления ($72,8 \pm 60,6$ мг/л и $53,0 \pm 48,5$ мг/л соответственно, $p < 0,05$).

Как показано на рисунках 1–3, в дальнейшем уровни СРБ продолжили снижение с тенденцией к нормализации показателей на 7-й день у пациентов, получивших тоцилизумаб, на 9-й день — левилимаб и 8-й день — олоклизумаб.

У всех пациентов также наблюдались повышенные уровни интерлейкина-6 при поступлении в стационар. У пациентов, получивших тоцилизумаб, он составил $46,8 \pm 7,9$ пк/мл, у пациентов, которым был введен левилимаб, — $26,7 \pm 43,8$ пк/мл, олоклизумаб — $41,3 \pm 86,7$ пк/мл. Как показано в таблице 4, статистически достоверный рост уровней интерлейкина-6 наблюдался во всех группах пациентов до введения препаратов патогенетической терапии, что связано с естественным течением новой коронавирусной

инфекции COVID-19 в виде развития процесса гипервоспаления.

После введения препаратов наблюдалось достоверное статистически значимое повышение уровней интерлейкина-6 в 1-е сутки после введения по сравнению с уровнем при поступлении соответственно при введении тоцилизумаба ($46,8 \pm 7,9$ пк/мл и $205,1 \pm 29,5$ пк/мл, $p < 0,05$), левилимаба ($26,7 \pm 43,8$ пк/мл и $87,2 \pm 130,0$ пк/мл, $p < 0,05$) и олоклизумаба ($41,3 \pm 86,7$ пк/мл и $205,3 \pm 192,9$ пк/мл, $p < 0,05$).

Это соответствует проявлениям фармакодинамического эффекта при блокаде рецепторов интерлейкина-6 в случае введения препаратов тоцилизумаб и левилимаб. В случае введения препарата олоклизумаб это может быть связано с продолжающейся реакцией гипервоспаления и, возможно, является показанием для эскалации дозы или рассмотрения вопроса о повторном введении олоклизумаба у отдельных пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания или высоким коморбидным индексом.

Клиническая динамика оценивалась по уровню температурной реакции. Как показано в таблице 5, наблюдалось тенденция к нормализации температуры через 24 ч после введения препарата во всех анализируемых группах пациентов с ее нормализацией к 6-му дню во всех группах (см. рис. 1–3).

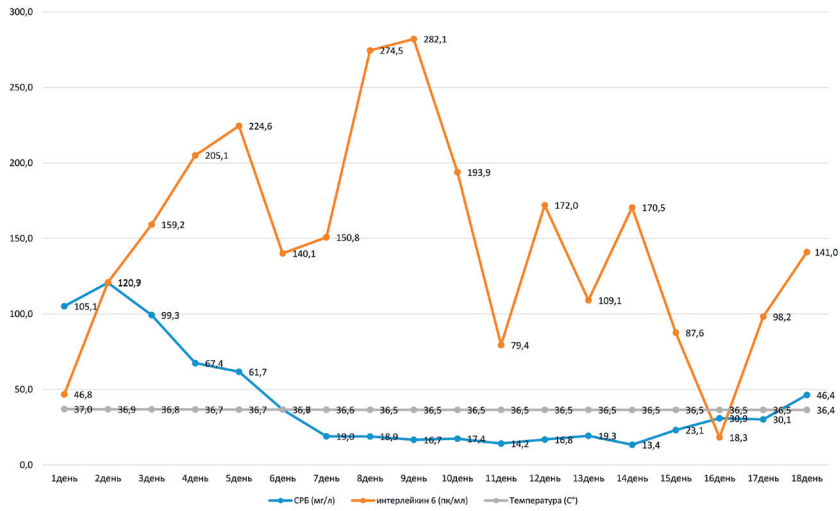


Рис. 1. Динамика клинико-лабораторных показателей при введении препарата тозилумаб



Рис. 2. Динамика клинико-лабораторных показателей при введении препарата левилумаб

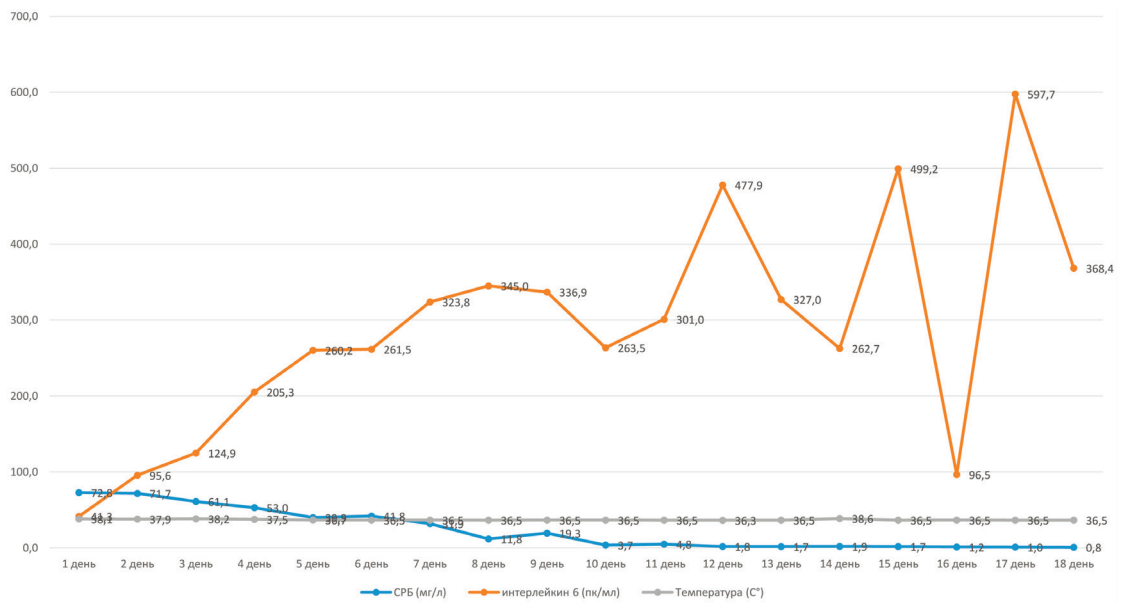


Рис. 3. Динамика клинико-лабораторных показателей при введении препарата олокизумаб

Динамика температуры в зависимости от даты введения препаратов

Показатель	Тоцилизумаб	Левелимаб	Олоклизумаб
Температура при поступлении, С°*	37,0±0,8	38,1±0,8	38,1±0,7
Температура до введения, С°*	36,8±0,7	37,8±0,5	38,2±0,5
Температура через 24 ч после введения, С°*	36,7±0,6	37,2±0,4	37,5±0,5

* Результат представлен в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

Заключение

При лечении пациентов с COVID-19 необходимо тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая опережает изменение лабораторных показателей. Стоит рассматривать каждого пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19 и пневмонией как возможного кандидата на введение препаратов патогенетической терапии, поэтому с первого дня наблюдения необходимо исключать критерии риска введения препарата, обследовать на вирусные гепатиты и вести динамический лабораторный контроль.

Период оптимального назначения препаратов блокаторов интерлейкина-6/рецепторов интерлейкина-6 начинается с 1–3 дня от поступления в стационар до перевода пациента на ИВЛ.

При введении препаратов блокаторов интерлейкина-6 необходимо осуществлять лабораторный контроль с определением уровней интерлейкина-6 в динамике для своевременного принятия решения об эскалации дозы препарата или рассмотрении вопроса о повторном введении препарата у отдельных пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания или высоким коморбидным индексом.

Литература

1. Barton L.M. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // *Am J Clin Pathol.* — 2020; XX:1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
2. Kang S. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. / S. Kang, T. Kishimoto *Exp Mol Med.* 2021;53(7):1116-1123. doi:10.1038/s12276-021-00649-0
3. Herold T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.2004738>
4. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // *Autoimmunity reviews* article in press <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
5. Baig A.M. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khalleed, U. Ali, H. Syeda // *ACS Chem. Neurosci.* — 2020;11, 995-998
6. Гусев, Д.А. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19/

Д.А. Гусев [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 28–32.

7. Lui T. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 / T. Lui, J. Zhang, Y. Yang, et al. // *medRxiv.* — 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>

8. Wu C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china / C. Wu, X. Chen, Y. Cai, et al. // *JAMA. Intern Med.* — 2020.

9. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, china // Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song // *Intensive Care Med.* — 2020

10. Xu Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, et al // *Lancet Respir Med.* - 2020.

11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)» (утв. Минздравом России) <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossii-utverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>

12. Цинзерлинг, В. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 5–11.

13. Rose-John S. Interleukin-6 signaling in health and disease. 2020 Aug 20;9:F1000 Faculty Rev-1013;

14. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. Bioorg A panoramic review of IL-6 Structure, pathophysiological roles and inhibitors // *Med Chem.* 2020 Mar 1;28(5):115327.

15. Бобкова, С.С. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование / С.С. Бобкова [и др.] // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* — 2021. — № 1. — С. 69–76.

16. Антонов, В.Н. Опыт применения олоклизумаба у больных COVID-19 / В.Н. Антонов [и др.] // *Терапевтический архив.* — 2020. — № 92 (12).

17. Association Between Administration of IL-6Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19 a Meta-analysis. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330

18. Lomakin N.V. 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). <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>

19. Xie Z. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1)/ Z. Xie, Y. Lin, Y. Chen // *J. Biomed. Sc* — 2019;26:84

References

1. Barton L.M. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // *Am J Clin Pathol.* — 2020; XX:1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
2. Kang S. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. / S. Kang, T. Kishimoto *Exp Mol Med.* 2021;53(7):1116-1123. doi:10.1038/s12276-021-00649-0
3. Herold T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. medRxiv (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.2004738>
4. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // *Autoimmunity reviews article in press* <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
5. Baig A.M. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khalleed, U. Ali, H. Syeda // *ACS Chem. neurosci.* — 2020;11, 995-998
6. Gusev D.A., Vashukova M.A., Feduniak I.P., Musatov V.B., Kapatsyna V.A. Experience in the use of a recombinant humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 receptor in patients with COVID-19. *Journal of Infectology.* 2020; 12(3): 28-32. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3>
7. Lui T. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 / T. Lui, J. Zhang, Y. Yang, et al. // *medRxiv.* — 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
8. Wu C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china / C. Wu, X. Chen, Y. Cai, et al. // *JAMA. Intern Med.* — 2020.
9. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, china // Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song // *Intensive Care Med.* — 2020
10. Xu Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, et al // *Lancet Respir Med.* - 2020.
11. "Interim guidelines" Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022)" (approved by the Russian Ministry of Health) <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossii-utverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>
12. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A., Sukhanova Yu.V., Semenova N.Yu., Gusev D.A. Issues of pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19). *Journal of Infectology.* 2020; №2: 5-11 <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2>
13. Rose-John S. Interleukin-6 signaling in health and disease. 2020 Aug 20;9:F1000 Faculty Rev-1013;
14. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. Bioorg A panoramic review of IL-6 Structure, pathophysiological roles and inhibitors, *Med Chem.* 2020 Mar 1;28(5):115327.
15. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N., Samoilenko V.V., Tyurin I.N.. Comparative efficacy and safety of the use of anti-IL-6 monoclonal antibodies in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. Retrospective cohort study. *Herald of Intensive Care.* 2021;1:69–76. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76
16. Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V. Experience with olokizumab in patients with COVID-19. *Therapeutic archive.* 2020; 92(12)
17. Association Between Administration of IL-6Antagonists and Mortality Among Haients Hospitalized for COVID-19 a Meta-analysis. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi:10.1001/jama.2021.11330
18. Lomakin N.V. 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). <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>
19. Xie Z. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1)/ Z. Xie, Y. Lin, Y. Chen // *J. Biomed. Sc-2019;26:84*

Авторский коллектив:

Капацина Владимир Александрович — заведующий отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: ingashi@mail.ru

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: mavashukova@yahoo.com

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: gusevden-70@mail.ru