

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Круглова Татьяна Сергеевна

**Анализ эффективности применения моноклональных антител к рецепторам
интерлейкина-6 при COVID-19**

3.2.7. Иммунология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Фомина Дарья Сергеевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Дисрегуляция иммунного ответа при SARS-CoV-2-инфекции	15
1.2. Клинико-патогенетические этапы COVID-19	15
1.3. Этиопатогенез и фенотипы гипервоспалительного ответа	20
1.4. Основные иммунологические мишени иммунотерапии при COVID-19.....	22
1.4.1. Интерлейкин-6 и его сигнальные пути при COVID-19	22
1.4.2. Ингибиторы рецепторов IL-6	25
1.5. Другие стратегии лечения, одобренные при синдроме цитокинового воспаления ассоциированного COVID-19.....	31
1.5.1. Блокаторы IL-6 (олокизумаб)	31
1.5.2. Ингибиторы интерлейкина-1 (анакинра)	32
1.5.3. Ингибиторы янус-киназ как терапевтические средства против COVID-19	33
1.5.4. Неспецифические противовоспалительные стратегии.....	34
1.6. Предикторы назначения и эффективности иммунотерапевтических средств	35
1.7. Постковидный синдром.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	40
2.2. Методы исследования.....	50
2.3. Критерии оценки эффективности терапии тоцилизумабом и сарилумабом.....	53
2.4. Оценка безопасности	53
2.5. Методы статистического анализа.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1. Прогностическая информативность содержания в плазме крови IL-6 и других воспалительных маркеров при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19- ассоциированной пневмонии	55
3.2. Эффективность применения ингибиторов IL-6R при среднетяжелой и тяжелой форме COVID-19 в зависимости от возраста пациентов	59
3.3. Параметры для инициации терапии моноклональными антителами к IL-6R.....	66
3.4. Прогностическое значение лабораторных показателей фенотипирования лимфоцитов и шкалы cHIS	74
3.4.1. Прогностическое значение лабораторных показателей фенотипирования лимфоцитов.....	74

3.4.2. Прогностическое значение шкалы cHIS	77
3.5. Эффективность различных терапевтических комбинаций: патогенетической (анти-IL-6R), стандартной и специфической противовирусной иммунотерапии при COVID-19.....	83
3.6. Эффективность применения блокаторов IL-6R при сравнении сценариев течения различных штаммов SARS-CoV-2 (дельта, ухань)	87
3.7. Изучение влияния терапии анти-IL-6R на развитие постковидного синдрома	91
3.8. Эффективность применения блокаторов IL-6R у иммунокомпromетированных пациентов с SARS-CoV-2	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	101
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В декабре 2019 года в Китае началась вспышка новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2), которая нередко проявлялась тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Уже 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозгласила болезнь, вызванную коронавирусом 19 (COVID-19), пандемией [1]. Распространенность COVID-19 экспоненциально росла почти во всех странах во время первой и последующих волн [2]. Примерно у 15% пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 развивается тяжелая форма заболевания [3]. Огромные усилия были направлены на поиск методов лечения, позволяющих снизить риск прогрессии заболевания и смерти у этих пациентов.

Далее было показано, что у части пациентов с SARS-CoV-2, нуждающихся в интенсивной терапии, может наблюдаться гипервоспалительная реакция. В основе данных процессов лежит нарушение гомеостаза иммунных процессов, реализующих повреждающий потенциал. Гипервоспалительный синдром развивается вследствие ранней интерферопатии с последующей гиперцитокинемией с высоким уровнем маркеров воспаления и низким уровнем репаративных факторов роста [4–7]. В этом процессе интерлейкин-6 (IL-6) выделяется как особенно важный биомаркер — медиатор токсичности — и может быть косвенным индикатором тяжести течения заболевания [8–10]. Таким образом, уже на первых этапах пандемии обсуждалась ключевая роль прицельной иммунобиологической противовоспалительной терапии, блокирующей IL-6.

Основные патогенетические методы лечения включают ингибирование янус-киназ (широкое подавление воспалительных цитокинов) и целевое ингибирование интерлейкина-1 и его рецептора (IL-1/IL-1R) и IL-6 и рецепторов к нему (IL-6R) [11, 12].

Наибольшее внимание в клинических исследованиях было уделено изучению блокаторов IL-6, которые классифицируются как моноклональные антитела (МАТ) против рецептора IL-6 (например, сарилумаб (САР), тоцилизумаб (ТЦЗ), левилимаб) или МАТ против IL-6 (силтуксимаб, олокизумаб (ОКЗ)). Блокаторы IL-6 эффективны при некоторых гиперинтенсивных воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [13],

гигантоклеточный артериит и синдром высвобождения цитокинов, вызванный терапией химерными антигенными рецепторами Т-клеток [14, 15].

Именно сходный с синдромом активации макрофагов (САР) спектр секретируемых воспалительных цитокинов при COVID-19 и определил возможность выбора аналогичных терапевтических мишеней [16]. Иммуносупрессивный эффект блокаторов IL-6 связан с контролем воспалительного каскада и торможением развития болезни [17], что и обеспечило формирование гипотезы о возможном перспективном применении данного класса препаратов для купирования воспалительной реакции при COVID-19. Первыми об успешном применении ТЦЗ при тяжёлых формах НКИ сообщили китайские ученые [18].

Далее было проведено большое количество международных исследований, часть из них были проанализированы в крупных метаанализах [17–34]. Выводы опубликованных исследований исходно носили противоречивый характер. Были отмечены положительные эффекты однократного введения МАТ к IL-6R (ТЦЗ) у пациентов с синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ) [35], а с другой стороны, были приведены данные о нецелесообразности применения блокаторов IL-6R с позиции эффективности и безопасности [21].

В итоге два крупных, статистически выверенных метаанализа исследований подтвердили целесообразность использования ингибиторов IL-6R для лечения тяжелого течения НКИ в условиях стационара, но с примечанием, что долгосрочные преимущества блокаторов IL-6R и последствия для различных стандартов лечения в настоящее время неизвестны [22, 23]. Ингибиторы IL-6R с марта 2020 года «вне зарегистрированных показаний» были включены в 4-е издание Временных методических рекомендаций (ВМР) по профилактике, диагностике и лечению НКИ (COVID-19) Министерства здравоохранения РФ [36]. В феврале 2021 года ТЦЗ и САР были одобрены в США и Великобритании и включены в рекомендации ВОЗ для использования у пациентов с тяжелой формой НКИ [37–40]. Показания назначения блокаторов IL-6R, согласно международным рекомендациям, предусматривали тяжелое течение COVID-19 с подтвержденными диагностическими критериями «цитокинового шторма» («ЦШ»), нарастающим увеличением объемов кислородной поддержки, клинику шока, дисфункцию миокарда, отсутствие бактериальных осложнений [41]; таким образом, были выбраны показания для применения блокаторов IL-6R, соответствующие критериям выраженного СВЦ.

В этом же временном периоде (март 2021 г.) был опубликован систематический обзор Кохрейна по эффективности ТЦЗ при COVID-19 [42], где авторы констатировали, что ТЦЗ снижает смертность от всех причин на 28-й день болезни по сравнению со стандартным лечением или плацебо и, вероятно, приводит к несколько меньшему числу серьезных нежелательных

явлений, чем стандартная терапия (СТ) или плацебо. По применению САР выводов не было сделано из-за небольшого объема данных для метаанализа такого уровня [43–49]. Наиболее широкое применение получила молекула ТЦЗ, САР и препараты блокаторов ИЛ-6.

В настоящий период сохраняется актуальность накопления клинического опыта применения блокаторов ИЛ-6/ИЛ-6R при COVID-19 для фокусного изучения эффективности на гетерогенной когорте в условиях реальной клинической практики, что не представляется возможным при проведении рандомизированных клинических исследований с жесткими критериями отбора. Результаты реальной клинической практики позволят определить характеристики, в частности, дифференциального алгоритма с фенотипированием целевых групп для внедрения подхода со страфикацией пациентов при выборе применения иммунобиологических препаратов и оптимальных сроков инициации терапии. Кроме того, обсуждается концепция целесообразности начала противовоспалительной терапии на ранних сроках в группах риска развития тяжелых форм заболевания [49, 50], что также требует дальнейшего изучения.

Тем не менее опубликованные исследования содержат большой, важный для клиницистов объем информации, связанной с применением блокаторов ИЛ-6R и иммуномодулирующих средств в целом. Прежде всего, это значительные различия показателей смертности от 2% до 30% и более по результатам различных научных публикаций и исследований. Причинная связь неблагоприятного исхода связана с «портретом» пациента: степень тяжести на момент инициации терапии, пол, возраст и различный характер обследований и режимов дозирования блокаторов ИЛ-6R, наличие или отсутствие применения дексаметазона, противовирусных препаратов [22, 23]. Маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), ферритин и ИЛ-6, значительно связаны со смертностью [51]. Примерно 20–30% пациентов, госпитализированных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, нуждаются в интенсивной терапии (ИТ), включая респираторную поддержку [6]. В процессе нарастания потока тяжелых инфекционных больных (COVID-19) с риском развития тяжелого системного воспалительного процесса были определены предикторы тяжелого или критического течения COVID-19 [24]. У лиц старшей возрастной группы с сопутствующими хроническими заболеваниями чаще встречаются тяжелые формы инфекции в сравнении с общей популяцией (37,6% vs 20,5%; $p < 0,001$) [52–54]. К факторам риска неблагоприятного течения COVID-19 включают ряд хронических заболеваний: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь (ГБ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, онкопатология, иммуносупрессивные состояния различного генеза [55].

С учетом вышесказанного в условиях реальной клинической практики актуален поиск возможностей повышения эффективности использования блокаторов IL-6R у госпитализированных пациентов с COVID-19. Индивидуальный подход с внедрением многофакторного фенотипирования, основанный на прецизионном и персонализированном принципах анализа с определением предикторов прогноза течения инфекции и критериев оценки ответа на генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), может способствовать созданию универсальных алгоритмов применения блокаторов IL-6R при вирусной инфекции SARS-CoV-2.

В декабре 2020 года ВОЗ предложила клиническое определение «состояния после COVID-19» для унификации различных существующих определений [56]. В терминологии ВОЗ они обозначаются как «состояние, которое возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [57]. В этих случаях может быть применен код Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), соответствующий состоянию после COVID-19 — U09.9 [58].

Новому положению ВОЗ предшествовали исследования, которые показали, что многие симптомы, называемые постковидным синдромом (ПКС), могут быть постоянными, обостряться или впервые возникать после перенесенной НКИ [59–61]. В научной библиографии возникновение длительных недомоганий после перенесенного COVID-19 встречается под многими названиями, включая длительный longCOVID, постострый синдром COVID-19 [62], хронический синдром COVID-19 [63] и длительный COVID-19 [64].

Первыми, кто сообщил о состоянии после COVID-19, был A. Carfi с соавторами [65], которые показали, что 87,4% госпитализированных пациентов имели по крайней мере один стойкий симптом в среднем через 60,3 дня после заражения. Частота ПКС в общей популяции, переболевших COVID-19, составляет (по разным оценкам) от 10 до 35%, но для госпитализированных пациентов она может достигать 85%.

ПКС может включать в себя разнообразный спектр симптомов и жалоб [60]. Zhang с соавторами [56] идентифицировали четыре субфенотипа новых заболеваний, в которых преобладают: поражение почек и сердечно-сосудистой системы (субфенотип 1); нарушение дыхания сна и тревога (субфенотип 2); поражение опорно-двигательного аппарата и нервной системы (субфенотип 3); поражение пищеварительной и дыхательной систем (субфенотип 4).

В области изучения ПКС больше вопросов, чем ответов, а именно: не существует четких временных рамок развития, симптомы очень гетерогенны и не определены связи со степенью

тяжести перенесенного COVID-19 и, наконец, характером проводимой терапии, в частности ГИБТ. В данном исследовании были проанализированы пациенты, перенесшие SARS-CoV-2, получившие разные варианты ГИБТ в ходе госпитализации, как один из факторов риска развития ПКС, в период 30–180 дней после даты подтвержденной инфекции COVID-19.

Степень разработанности темы

Данное исследование стартовало на базе «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г.Москвы» с 01.04.2020 г., через месяц после объявления пандемии, и продолжалось до 20.03.2022 г., поэтому, по мере поступления аналитической информации при непосредственном участии автора как практикующего клинициста, все научно-практически значимые результаты публиковались в научных изданиях и внедрялись в реальную клиническую практику. С появлением новых мутирующих штаммов COVID-19 предложенный алгоритм определения оптимальных сроков применения блокаторов IL-6R остается актуальным, а методические подходы носят универсальный характер, могут применяться при новых вариантах мутаций и адаптироваться к другим видам иммунобиологической терапии.

Цель и задачи исследования

Цель: изучить эффективность, безопасность и длительные эффекты применения моноклональных антител к IL-6R при различных фенотипах COVID-19.

Задачи:

1. Оценить информативность клинико-демографических, лабораторных характеристик в качестве предикторов развития неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.
2. Определить прогностическую значимость клинико-лабораторных параметров для инициации и оценки эффективности анти-IL-6R-терапии для среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 с использованием шкалы cHIS (covid Hyper Inflammation Syndrome) и фенотипирования лимфоцитов.

3. Провести сравнение эффективности применения анти-IL-6R-терапии в различных комбинациях: с гипериммунной плазмой реконвалесцентов COVID-19 и стандартной терапией.
4. Сравнить исходы COVID-19 в зависимости от штамма SARS-CoV-2 и определить клинико-лабораторные маркеры для инициации терапии анти-IL-6R.
5. Изучить долгосрочные эффекты, безопасность и возможный потенциал снижения риска дебюта новых заболеваний в постковидный период (от 30 до 180 дней) при назначении анти-IL-6R-терапии.

Научная новизна

На момент начала исследования одобренных методов коррекции гипериммунной реакции при COVID-19 не было. Выполненное исследование, направленное на определение факторов, способных воздействовать на терапевтический ответ при применении анти-IL-6R-терапии у пациентов с НКИ:

- 1) определены предикторы развития неблагоприятных исходов для среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19;
- 2) разработан первичный клинико-лабораторный алгоритм для подключения ГИБТ с целью предупреждения развития СВЦ в ходе инфекции SARS-CoV-2;
- 3) внедрена в первичный протокол обследования шкала cHIS как предиктор прогноза течения COVID-19;
- 4) проведено фенотипирование пациентов групп риска по критическому течению COVID-19 двух мутированных вариантов COVID-19;
- 5) оценена эффективность применения анти-IL-6R-терапии в комбинации с гипериммунной плазмой реконвалесцентов COVID-19 и стандартной терапией;
- 6) впервые проанализирована долгосрочная безопасность и возможный потенциал снижения риска дебюта новых заболеваний в постковидный период (от 30 до 180 дней) при назначении анти-IL-6R-терапии на большой когорте пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполненного анализа определены предикторы эффективности терапевтического ответа, которые в дальнейшем позволят индивидуализировать подходы к лечению НКИ.

Подтверждена целесообразность инициации анти-IL-6R терапии на ранних сроках НКИ, особенно с поражением легочной паренхимы (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК)), наличии признаков СВЦ, что позволит снизить смертность среди больных с тяжелым течением COVID-19.

Выявлен более поздний ответ при назначении блокаторов IL-6R у пациентов старшей возрастной группы и с наличием полиморбидности и/или иммунодефицитного состояния, что должно влиять на сроки принятия решения при инициации и коррекции анти-IL-6R-терапии у этой категории пациентов.

В когорте пациентов, получивших анти-IL-6R-терапию доказана безопасность, в том числе долгосрочная, а также меньшее количество возникновения постокковидных состояний.

Результаты исследования и разработанные схемы терапии внедрены в клиническую практику в отделениях ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ». Результаты исследования используются для обучения студентов, врачей аллергологов иммунологов на курсах тематического усовершенствования и постдипломного образования. Материалы диссертации используются в цикле лекций кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективно-проспективное одноцентровое исследование с включением 839 пациентов. В ходе выполнения работы проведен подробный анализ анамнестических данных, предикторов развития и течения заболевания, методов диагностики и использования ГИБТ. Методы исследования включали рутинные лабораторные исследования, КТ ОГК. У части пациентов было выполнено фенотипирование лимфоцитов (проспективная часть исследования). В ходе выполнения работы использованы

теоретический анализ отечественных и зарубежных литературных данных, анализ и сравнение с последующей статистической обработкой материала и сопоставлением с результатами опубликованных исследований по сходной проблематике. В рамках анализа больших чисел в исследование включено 1336 пациента для оценки безопасности, проводимой анти-IL-6R-терапии и развития ПКС. Полученные результаты проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение блокаторов IL-6R при COVID-19 на любой фазе развития гипервоспалительного синдрома ассоциировано с существенным снижением риска смерти у госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ по сравнению с текущими стандартами терапии без использования данного вида ГИБТ.

2. Начальные признаки СВЦ (лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$, СРБ > 15 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) > 300 ед./л, ферритин > 400 нг/мл, Д-димер > 1500 нг/мл, нейтрофилы/лимфоциты > 10 , гемоглобин $< 90 \times 10^9$ /л, тромбоциты $< 110 \times 10^9$ /л, триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, IL-6 > 15 пг/мл, аспаратаминотрансфераза (АСТ) > 100 ед./л) при инфекции SARS-CoV-2 определяют период максимальной эффективности применения блокаторов IL-6R, когда ГИБТ направлена на предупреждение развития «цитокинового шторма» (ЦШ) и его последствий.

3. Инициация анти-IL-6R-терапии пациентам с SARS-CoV-2 для упреждения СВЦ предполагает формулирование данных «терапевтического окна», включая день болезни при поступлении, фенотипические данные пациента (пол, возраст, коморбидные состояния) и мониторинг основных маркеров воспаления (СРБ, абсолютное количество лимфоцитов), а также шкалы sHIS (первый и третий день назначения анти-IL-6R-терапии).

4. Подтвердить, что при появлении циркуляции новых мутирующих штаммов COVID-19 (для которых могут трансформироваться вирулентность и трансмиссивность штамма, клинические фенотипы, вирусная нагрузка) информативность предикторов неблагоприятного исхода и критерии определения «терапевтического окна» не изменяются. Основными достоверными лабораторными критериями назначения блокаторов IL-6R являются изменения воспалительных маркеров неблагоприятного прогноза: абсолютной лимфопении $\leq 1 \times 10^9$ /л и повышение уровня СРБ ≥ 30 мг/л.

5. Фенотипический подход к назначению блокаторов IL-6R у пациентов с негативным прогнозом исхода COVID-19-ассоциированной пневмонии способствует более раннему введению блокаторов IL-6R, что повышает эффективность данного вида иммунотерапии.

6. Подтверждены долгосрочная безопасность и снижение дебютов новых заболеваний в постковидный период (от 30 до 180 дней) при назначении анти-IL-6R-терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология. Результаты соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам: изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; изучение молекулярных и клеточных основ противовирусной иммунной защиты; исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах; изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных иммунопатологических процессов; разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии; исследование эффективности и безопасности этих воздействий; разработка и усовершенствование методов оценки качества постинфекционного иммунитета.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, воспроизводилось результатов исследования построена на известных проверяемых данных и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации. Сформулированные в работе научные положения выведены из клинических данных, подвергшихся достоверной статистической обработке. Личный вклад автора состоит в получении исходных данных (набор пациентов, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов), личном

участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Материалы диссертации представлены на конференциях и конгрессах: IX Ежегодная международная цифровая научно-практическая конференция по аллергологии и иммунологии «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям». Москва. 2020г., X Ежегодная международная цифровая научно-практическая конференция по аллергологии и иммунологии «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям». Москва, 2021г., Научно-практическая конференция «Системная ревматология». Москва. 2021г., European Association of Allergy & Immunology, постерный доклад, Чехия. 2022г., Вебинар «COVID-19 у больных группы риска. Новые вызовы уходящей пандемии». Москва. 2023г., Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием. Москва. 2023г.

Апробация работы состоялась 17.11.2023 г. на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова (Сеченовский университет).

Личный вклад

Автор является практикующим врачом аллергологом-иммунологом и лично возглавляла клинический консилиум по инициации ГИБТ в корпусе (четыре коечных отделения и два отделения интенсивной терапии (ОИТ)), перепрофилированном под лечение больных с COVID-19 (коечный фонд 137 коек) с 01.03.2020 по 20.03.2022 гг. Функциональные обязанности включали контроль диагностических и лечебных мероприятий в вышеуказанных отделениях стационара с последующим резюмированием о целесообразности назначения ГИБТ, формированием базы данных для последующего статистического анализа и изучения полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и предложенных практических рекомендаций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, входящих в международную базу цитирования Scopus; одно учебное пособие.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке в объеме 139 страниц, проиллюстрирована 28 таблицами и 40 рисунками. В списке литературы указано 276 источников: 28 отечественных и 249 иностранных. Диссертация состоит из введения, стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, и списка литературы

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Данный библиографический анализ проведен до начала исследования и составлен соответственно целям и задачам работы. Материал изложен в логической последовательности данной диссертации и дополнялся в ходе испытания соответственно заявленной теме.

1.1. Дисрегуляция иммунного ответа при SARS-CoV-2-инфекции

Дисрегуляция иммунного ответа при SARS-CoV-2 инфекции является одной из основных характеристик патогенеза COVID-19, особенно у пациентов с тяжелой формой заболевания. Гипервоспалительная реакция при SARS-CoV-2 преимущественно развивается на более поздних стадиях течения инфекции и следует классическому сценарию: вирус инфицирует моноциты, макрофаги и дендритные клетки, которые увеличивают секрецию провоспалительных цитокинов, включая IL-6 [66]. Накопление знаний по особенностям СБЦ при SARS-CoV-2 у отдельных групп пациентов с факторами рисков тяжелого течения НКИ указывает на возможность реализации гипервоспалительной реакции в раннем временном окне после инфицирования, что подчеркивает целесообразность фенотип-обоснованного подхода в выборе сроков для назначения патогенетической терапии и поиска прогностических предикторов стремительного развития САМ [67].

Исследования, направленные на восстановление иммунного баланса с помощью модуляторов иммунного ответа, стартовали в самом начале пандемии и не теряют своей актуальности [68].

1.2. Клинико-патогенетические этапы COVID-19

В лечебной тактике, применяемой при COVID-19, все больше внимания уделяется структурированному подходу к клиническому фенотипированию, когда необходимо определить периоды доминирующей вирусной патогенности или, когда воспалительный ответ пациента адекватен и справляется с патологией, и, главное, когда намечается переход к малоуправляемому системному повреждению на фоне гипервоспаления [69].

Для клинического фенотипирования SARS-CoV-2 в марте 2020 года была предложена трехступенчатая система классификации, с учетом степеней тяжести течения COVID-19, которые соответствуют различным клиническим проявлениям, ответу на терапию, и исходам [69]. На Рисунке 1 учтены стадии развития инфекции по [69] с проекцией периодов оптимального использования современных ГИБТ и таргетных лекарственных средств (ЛС) согласно рекомендациям [68].

Начальная стадия (стадия I) соответствует времени инокуляции и раннему развитию болезни. Этот период у большинства пациентов включает инкубационный период, связанный с легкими и часто неспецифическими симптомами, такими как недомогание, лихорадка и сухой кашель, продолжительностью 2-14 дней (в среднем 5-7). Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-му дню от момента инфицирования. Установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела [12].

Ангиотензин-превращающий фермент II (АПФ II) [70] – основной рецептор SARS-CoV, связывающийся с вирусом через S1-шип белка, как и два других коронавируса человека — Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) и Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV), которые вызывали смертельные инфекции в последние 20 лет [71–73]. Новый коронавирус атакует все клетки, экспрессирующие АПФ II, такие как эпителиальные клетки почек, сердца, легких и эндотелия кровеносных сосудов [74]. Рецепторы АПФ II определяются на моноцитах и макрофагах [75], дифференцированных энтероцитах, лимфатических узлах и макрофагах селезенки. В центральной нервной системе АПФ II экспрессируется в клетках нейроглии и телах нейронов [76, 77]. Натуральные киллеры (NK-клетки) CD68+ и CD169+ также экспрессируют рецепторы АПФ II [78]. Кроме того, SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать Т-клетки через рецептор-зависимое, опосредованное S-белком слияние мембран. Т-клетки имеют очень низкую экспрессию человеческой АПФ II (чАПФ II). Заражение происходит через альтернативный рецептор либо высокий уровень сродства S-белка к чАПФ II. Инфекция Т-лимфоцитов является abortивной, а это означает, что SARS-CoV-2 не может реплицироваться в Т-клетках, а, скорее, индуцирует клеточную смерть [79]. Помимо АПФ II, при клеточном внедрении вирус взаимодействует с мембранно-связанной сериновой протеазой-2 (продукт гена TMPRSS2), необходимой для прайминга белка S.

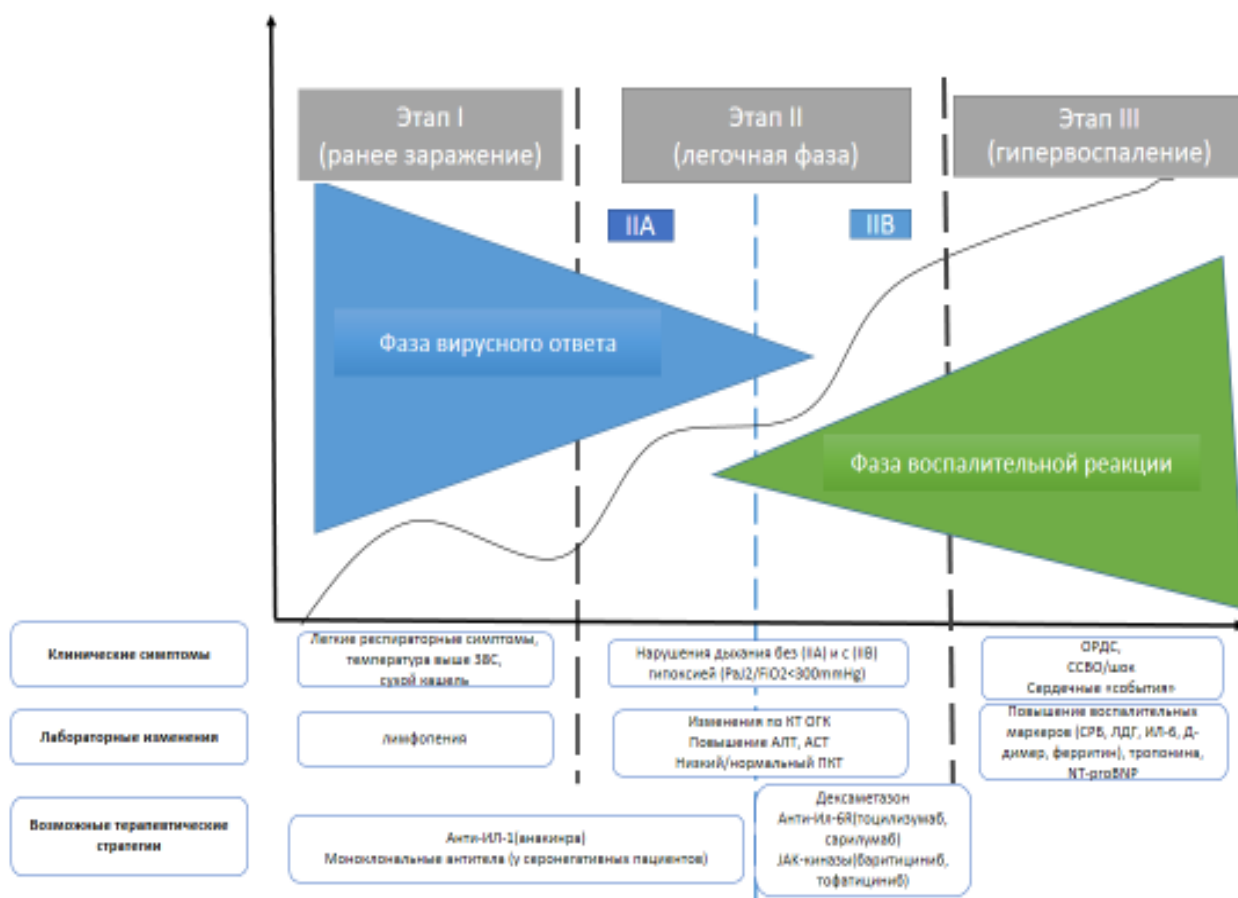


Рисунок 1 — Клинические фенотипы болезни COVID-19 и потенциальных терапевтических мишеней (адаптирован из [68, 69])

На рисунке показаны три фазы прогрессирования заболевания COVID-19 с соответствующими признаками, симптомами и потенциальными терапевтическими препаратами, специфичными для данной фазы. ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; NT-proBNP — N-концевой про-B-тип натрийуретического пептида; ССВО — синдром системного воспалительного ответа

Пациенты с сопутствующими заболеваниями — такими как СД, ГБ, ожирение — имеют повышенный риск развития тяжелого COVID-19 [52, 80, 81] из-за повышенной экспрессии чАПФII на эпителиальных клетках [82]. Больные с высокой вирусной нагрузкой и длительными периодами выделения вируса имеют большие риски прогрессии заболевания до тяжелых форм COVID-19 [83]. Одним из проявлений инфекции SARS-CoV-2 является развитие диареи у инфицированных пациентов, что свидетельствует об экспрессии этих рецепторов в желудочно-кишечном тракте, в том числе на дифференцированных энтероцитах [84].

COVID-19 не является узко респираторным заболеванием, хотя в основном проявляется инфекцией нижних дыхательных путей (т. е. двусторонней интерстициальной пневмонией, в конечном итоге прогрессирующей до ОРДС), а, скорее, должна рассматриваться как развивающаяся системная патология, которая может поражать многие органы и ткани,

характеризующаяся также соответствующим риском развития капиллярных, венозных и артериальных тромбозов как внутри, так и вне легочной ткани [85]. Соответственно, при назначении антицитокиновой терапии прежде всего необходимо учитывать выраженность воспаления, и недостаточно ориентироваться только на объем повреждения легких.

Диагностика на первой стадии включает ПЦР респираторного образца, анализ сыворотки крови на иммуноглобулин М (IgM) к SARS-CoV-2, визуализацию грудной клетки, общий анализ крови и функциональные пробы печени. Развернутый анализ крови может выявить лимфопению и нейтрофилию без других значительных отклонений. Лечение на первой стадии направлено в первую очередь на элиминацию вируса и снятие симптомов. В случае, если противовирусная терапия окажется эффективной, лечение отдельных пациентов на этой стадии может сократить продолжительность симптомов, минимизировать контагиозность и предотвратить прогрессирование заболевания. Было показано, что пациенты, у которых заболевание ограничивается этой стадией COVID-19, имеют более благоприятный прогноз на выздоровление [69], но данные противоречивы в отношении постковидных событий [61, 86].

Стадия II (умеренная) — легочное поражение (IIa) без гипоксии и (IIb) с гипоксией. На второй стадии типичными являются дальнейшая репликация вируса с преимущественным поражением легочной ткани, у пациентов развивается вирусная пневмония, сопровождающаяся кашлем, лихорадкой и, возможно, гипоксией (определяется как $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). При КТ ОГК выявляются инфильтраты, или «помутнения/матовые стекла». При тяжелой форме COVID-19-ассоциированной пневмонии происходит повреждение [87], нарушение целостности и повышение проницаемости альвеол. Клинически это соответствует развивающемуся отеку легких, так как морфологически альвеолы пропитаны продуктами разрушения клеточных элементов, эритроцитами и лейкоцитами [88]. Пропотевание плазмы и клеток крови в альвеолы и интерстиций легких — патогенетический механизм развития острого повреждения легких. В последующем формируется фиброз легочной ткани вследствие того, что воспалительная инфильтрация носит мультифокальный характер с тенденцией к слиянию [89].

Раннее начало и быстрая вирусная репликация может вызвать массивный апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток, повышенную проницаемость сосудов с пропотеванием, а также высвобождением провоспалительных медиаторов [90], а подавление и выделение чАПФ II вирусным S-белком может вызвать дисфункцию ренин-ангиотензиновой системы и усугубить воспаление с повышением проницаемости сосудов, приводящие к острому полиорганному повреждению [91, 92].

Чрезмерная воспалительная реакция на SARS-CoV-2 ассоциируется с высоким уровнем циркулирующих цитокинов, глубокой лимфопенией, повышением трансаминаз и значительной инфильтрацией мононуклеарных клеток в легких, сердце, селезенке, лимфатических узлах и почках, как это было замечено при посмертном анализе. Факторы, провоцирующие тяжелое течение заболевания у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, не связаны исключительно с вирусной нагрузкой и могут включать дефектный интерфероновый ответ. В соответствии накопленным клиническим данным, одной из причин тяжелых повреждений клеток эпителия легких и эндотелия сосудов, ассоциированных с SARS-CoV-2, является острый, вовремя недооцененный синдром «ЦШ» [93]. Именно на этой стадии большинство пациентов с COVID-19 подлежат госпитализации [12].

Стадия III (тяжелая) соответствует стадии системного гиперинтенсивного воспаления. Вирусная патогенность на третьей стадии имеет второстепенное значение, патофизиологически преобладают гипервоспалительные реакции пациента. Клинические проявления могут варьироваться в зависимости от основной патологии, «ЦШ» обычно проявляется как гриппоподобный синдром, сопровождающийся постоянной лихорадкой, который может развиваться или осложниться полиорганным поражением [94–97]. Другие распространенные проявления включают выраженную общую слабость, головную боль, артромиалгию, диарею, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, парестезии и кожный синдром. Часто наблюдаются тахипноэ и гипоксемия, которые могут перерасти в ОРДС. У тяжелых пациентов также могут развиваться острое повреждение почек, печени, кардиомиопатия. Синдром капиллярного «пропотевания» с анасаркой и неврологическое поражение с энцефалопатией являются возможными осложнениями СВЦ. Нарушается свертываемость крови, возможно, с угрозой возникновения тромботических осложнений, развивающихся в диссеминированную интравазальную коагулопатию; одновременно повышается риск кровотечения. Лабораторные показатели при «ЦШ» включают лейкоцитоз, лимфо- и лейкопению, анемию, тромбоцитопению, повышенный уровень СРБ, ферритина, триглицеридов и D-димера [98].

Целенаправленная терапия на третьей стадии основывается на использовании иммуномодулирующих средств для подавления системного воспаления до того, как оно приведет к полиорганной дисфункции. Рекомендуется усиление противовоспалительной терапии за счет применения кортикостероидов (КС) в сочетании или в моноварианте использования иммунотерапевтических ЛС [68].

1.3. Этиопатогенез и фенотипы гипервоспалительного ответа

Гипервоспалительный ответ лежит в основе нескольких патологических состояний, таких как аутовоспалительные заболевания, первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГФЛ), мультицентрическая болезнь Кастлемана и сепсис, а с началом пандемии синдром гипервоспаления при COVID-19 чаще называется «ЦШ» и рассматривается как ключевой аспект в патогенезе SARS-CoV-2 [99–101].

Клетки врожденного и адаптивного иммунитета, а также макрофаги участвуют в генезе «ЦШ» при следующих состояниях: САМ, СВЦ, вызванного терапией CAR T-клетками, SARS и MERS [104–107].

Первые патогенетические характеристики «ЦШ» основаны на изучении септических состояний, которым насчитывается более 110 лет [108].

Активированные макрофаги при «ЦШ» являются основными источниками ключевых цитокинов, таких как фактор некроза опухоли – α (ФНО- α), интерлейкины IL-1, IL-6 и IL-18.

В рамках основной функции иммунной системы цитокиновые полипептиды действуют как межклеточные медиаторы, запускающие воспалительные реакции для уничтожения патогенов, и имеют значение при адаптивных процессах организма, таких как восстановление тканей, фиброз и коагуляция [99, 102, 109, 110].

Сложная сеть регуляторных механизмов гарантирует баланс между производством провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. IL-1 β и ФНО- α могут способствовать секреции других цитокинов, таких как IL-6, и поэтому известны как цитокины ранней фазы. После стимуляции патогенными факторами IL-1 β и ФНО- α быстро секретируются, достигая пика через несколько часов. Впоследствии организм начинает выделять противовоспалительные цитокины для регулирования воспалительной реакции и обеспечения возможности организму противостоять стимуляции, вызванной вредными патогенами, и поддерживать клеточный гомеостаз. В норме реакция остается ограниченной, соизмеримой с патогенной нагрузкой, и исчерпывается, когда последняя устраняется. Сбой одного или нескольких из этих механизмов может привести к чрезмерной активации иммунной системы и массивной выработке цитокинов, вызывая воспалительную реакцию, которая является уже не локализованной, а системной, с тяжелыми последствиями для всего организма [102].

НК-клетки являются основными клетками, ответственными за «ЦШ» при первичном ГФЛ, в котором дефект их цитолитической функции приводит к длительной антигенной стимуляции и неспособности разрешить воспаление [111–114]. Аналогичным образом, функция НК-клеток

может быть нарушена в присутствии избытка IL-6, который снижает выработку перфорина и гранзима и, следовательно, может способствовать другим формам «ЦШ». Нейтрофилы могут вырабатывать нейтрофильные внеклеточные ловушки, сети волокон, которые способствуют образованию тромбов и усиливают выработку цитокинов во время «ЦШ» [115]. Эндотелиальные клетки также могут быть вовлечены: после их активации такими медиаторами, как IL-6 и IFN- γ , эти клетки, в свою очередь, начинают вырабатывать дополнительные провоспалительные цитокины и могут способствовать возникновению коагулопатии [116, 117].

В отличие от других фенотипов СВЦ, COVID-19-ассоциированный «ЦШ» имеет ряд особенностей, в частности по гендерным, возрастным различиям и характеру влияния сопутствующих заболеваний [80, 118–122]. С АПФ II связывают более низкую смертность у женщин при НКИ, что, предположительно, обусловлено генетическим диморфизмом, так как ген АПФ II расположен на X-хромосоме, и/или различным иммунорегуляторным действием эстрогенов и тестостерона [123]. Но, возможно, это теряет актуальность при появлении новых штаммов SARS-CoV-2.

В отличие от эпидемии SARS-CoV-1 2003 года, когда основной контингент заболевших составляли взрослые люди молодого возраста, пожилое население оказалось группой повышенного риска пандемии SARS-CoV-2 в связи с комбинированным воздействием старения на снижение иммунитета, неполноценного питания и сопутствующих хронических заболеваний высокого риска. Люди среднего и пожилого возраста не только более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, но и имеют самый высокий уровень смертности среди всех возрастных групп [80, 120].

Существует предположение, что пациенты с персистирующими хроническими вирусными или бактериальными инфекциями (вирус иммунодефицита человека, хронический гепатит В или С, туберкулез) более подвержены COVID-19-ассоциированному цитокиновому ответу. Эти инфекции сопровождаются хроническим повышением провоспалительных цитокинов, которые снижают порог для запуска СВЦ в процессе инфекции SARS-CoV-2 [121].

Таким образом, гипервоспалительный ответ при COVID-19 является основной целью терапевтических воздействий для предотвращения запуска необратимого полиорганного повреждения и летального исхода. В настоящее время еще рассматривается ряд терапевтических стратегий и поиск оптимальных алгоритмов, направленных на предупреждение или прерывание данного процесса [124]. Потенциал гипервоспалительного ответа может быть фактором риска длительного течения заболевания и/или возникновения ПКС.

1.4. Основные иммунологические мишени иммунотерапии при COVID-19

1.4.1. Интерлейкин-6 и его сигнальные пути при COVID-19

IL-6 — один из важнейших провоспалительных цитокинов [125] — был открыт в конце 1980-х годов [126]. Связываясь со своим рецептором, IL-6 может выполнять две различные функции: провоспалительную и противовоспалительную (Рисунок 2) [127].

IL-6 противостоит бактериальным инфекциям, стимулируя выработку антител, способствуя трансформации В-клеток в иммуноглобулин-продуцирующие, и увеличивает продукцию IL-21 фолликулами Т-хелперов [128].

IL-6 играет важную роль в запуске воспалительного процесса в тканях, регулируя нейтрофильную инфильтрацию тканей [129], а также влияет на продолжительность жизни Т-клеток, повышая антиапоптотические факторы [130]. В процессе воспаления данный цитокин может способствовать дифференцировке наивных CD4+Т-клеток (связывающих врожденный и приобретенный иммунитет), Т-хелперов 17, Т-фолликулярных хелперных клеток, CD8+Т-клеток в цитотоксические Т-клетки, а также активированных В-клеток в плазматические клетки, секретирующие антитела и продукции IL-21 (регулирование синтеза иммуноглобулинов) [131, 132]. IL-6 может также индуцировать продукцию фактора роста эндотелия сосудов, который увеличивает проницаемость сосудов и ангиогенез [132].

Провоспалительная роль IL-6 при вирусных инфекциях осуществляется посредством привлечения мононуклеарных клеток, стимуляции клеток эндотелия, ингибирования апоптоза Т-клеток, стимуляции выработки белков острой фазы и ингибирования дифференцировки Т-регуляторов, что определяет стадийность воспалительного ответа [133].

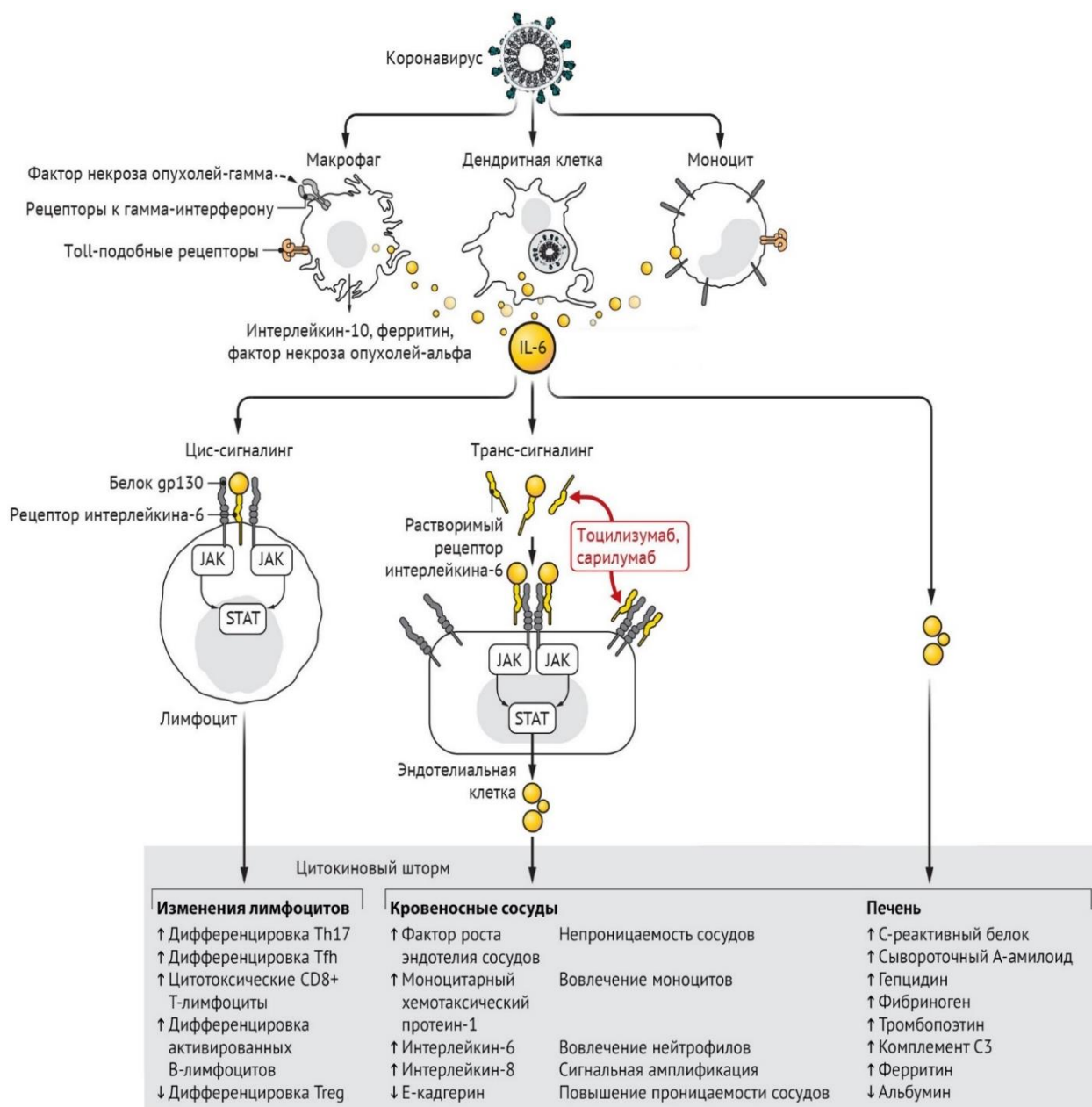


Рисунок 2 — Патогенез развития синдрома высвобождения цитокинов (адаптировано из [127])

В желудочно-кишечном тракте IL-6 как противовоспалительный цитокин индуцирует расширение плотных контактов, специализированных энтероцитов и ингибирует апоптоз кишечных эпителиальных клеток [128, 134]. Он также оказывает положительное влияние на регенерацию печени и поджелудочной железы [135]. Как медиатор воспаления IL-6 индуцирует секрецию гепатоцитами маркеров острой фазы, таких как $\alpha 1$ -антихимотрипсин, фибриноген, СРБ и сывороточный амилоид А. Он негативно влияет на воспаление, снижая выработку альбумина, трансферрина и фибронектина [136].

В каскаде коагуляции IL-6 не только увеличивает выработку фибриногена в печени, но также активирует систему свертывания. IL-6 и воспалительные цитокины, такие как IL-8, ФНО- α , интерферон (IFN)- γ и IL-1 β , индуцируют тканевый фактор, также известный как фактор III, или тромбопластин) на клеточной поверхности моноцитов. Тканевый фактор инициирует внешний путь коагуляции [137].

Эффекты IL-6 начинаются с присоединения IL-6 к его рецептору (IL-6R) (см. Рисунок 2). Рецептор IL-6 подразделяется на два субкласса: растворимый (sIL-6R) и мембраносвязанный рецептор (mIL-6R). Большинство разработанных ингибиторов рецептора IL-6 блокируют mIL-6R; однако некоторые препараты ингибируют оба рецептора или могут ингибировать только sIL-6R. IL-6R избирательно экспрессируется на поверхности нейтрофилов, гепатоцитов, моноцитов/макрофагов и некоторых лимфоцитов. Этот тип рецептора называется классическим сигнальным рецептором IL-6 [130]. Присоединение IL-6 к IL-6R и gp130 (субъединица трансдукции сигнала гликопротеина) образуют гексамерный комплекс, который управляет классическим сигнальным путем IL-6. Существует альтернативный вариант, когда IL-6 может воздействовать на ткани, не взаимодействуя со своим рецептором: IL-6 присоединяется к sIL-6R. Этот комплекс связывается с мембраносвязанным gp130 на эндотелии, миоцитах и других клетках, запуская сигнальный путь IL-6 [138]. Специфическая эндопептидаза ADAM-17 переключает эти два пути друг на друга путем расщепления интрамембранного IL-6R до sIL-6R. Интрамембранный рецептор регулирует классический путь, а плазматический разрешенный рецептор регулирует трансигнальный путь.

Несмотря на противовоспалительные эффекты IL-6 при бактериальных и вирусных инфекциях, было показано, что уровень IL-6 у пациентов с ОРДС, перенесших COVID-19 и в тяжелых случаях умерших от COVID-19, был значительно повышен [139, 140]. Более того, продукция IL-6 у пациентов с COVID-19 была выше по сравнению с пациентами с атипичной пневмонией и гриппом [141]. На Рисунке 2 представлены пути увеличения выработки IL-6, показывающие, что выработка IL-6 увеличивается за счет снижения SOCS3, супрессора цитокиновой сигнализации JAK-STAT-3. В COVID-19 производство SOCS3 снижается, что приводит к неконтролируемой выработке IL-6 [142]. SARS-CoV-2 использует АТФ2-Р для проникновения в клетки хозяина. Он также захватывает ангиотензин-2 из кровотока. Повышенный уровень ангиотензина-2 индуцирует экспрессию гена NF κ B, экспрессию ФНО- α и sIL-6R [143]. Повреждающий гипервоспалительный потенциал IL-6 воздействует на альвеолярные мембраны, эндотелиальные клетки и путем индукции фактора роста эндотелия сосудов приводит к увеличению их проницаемости, хемотаксису моноцитов и нейтрофилов в

альвеолах [144, 145]. Было показано, что блокада прогрессии СВЦ улучшает клиническую ситуацию у пациентов с ОРДС [146], а уровень IL-6 в сыворотке крови связан с тяжестью поражения дыхательных путей [147, 148] и может быть использован в качестве прогностического биомаркера, указывающего на необходимость интенсивной противовоспалительной терапии пациентов [149].

Наиболее изученной стратегией, направленной на блокирование провоспалительного ответа при COVID-19, является ингибирование рецептора IL-6. Однако остается много вопросов, касающихся сроков инициации терапии, режима дозирования, возможности применения у групп с факторами риска тяжелого течения и при коморбидных состояниях, а также относительно критериев оценки эффективности и безопасности [150, 151].

1.4.2. Ингибиторы рецепторов IL-6

В первые несколько месяцев пандемии не существовало методов лечения с доказанной эффективностью для пациентов с тяжелым или критическим течением COVID-19, поэтому было оправдано применение ЛС вне зарегистрированных показаний, обоснованных с точки зрения патогенеза. Идея целенаправленной терапии СВЦ с повышенным уровнем циркуляции IL-6 и других медиаторов воспаления представлялась весьма перспективной.

Тоцилизумаб. Тоцилизумаб (ТЦЗ) — это рекомбинантный гуманизированный мышинный иммуноглобулин класса G1 (IgG), моноклональное антитело (МАТ). Молекула включает две человеческие легкие цепи, которые присоединены к двум тяжелым цепям человека. ТЦЗ ингибирует последующие провоспалительные эффекты IL-6 путем связывания с sIL-6R и mIL-6R, блокируя сигнальные и трансигнальные пути нисходящего потока IL-6 [152]. ТЦЗ разрешен управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения ревматологических заболеваний [103], и изучен для ингибирования СВЦ, вызванного CAR T-клетками [153, 154].

В первых когортных наблюдениях при COVID-19 применение ТЦЗ изучалось до и после поступления в ОИТ. В одном из первых исследований [3] с описанием 21 пациента с тяжелой/критической формой COVID-19 использовалось дозирование 4–8 мг/кг ТЦЗ с максимальной кратностью до 2 раз. Было показано, что через 5 дней после лечения параметры оксигенации значительно улучшились, отмечалась положительная динамика маркеров

воспаления и не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. Все пациенты были выписаны через 15 дней после лечения.

В альтернативном исследовании [18] наблюдались пациенты с COVID-19 среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения. Проводимое лечение предполагало введение одной или двух доз 600–800 мг ТЦЗ в комбинации и без метилпреднизолона. В группе, получавшей монотерапию ТЦЗ, было зарегистрировано три летальных исхода, у одного пациента не был получен ответ на лечение. Остальные пациенты ответили на лечение и выздоровели. Уровень СРБ после применения ТЦЗ снизился у 11 пациентов.

Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований в виде улучшения респираторного статуса у пациентов с тяжелой формой заболевания COVID-19 после применения ТЦЗ [150, 151, 155–157].

В работах [158–160] были показаны преимущества терапии ТЦЗ в снижении смертности при тяжелой форме COVID-19. В исследовании случай–контроль [161] лечение 400 мг или 8 мг/кг ТЦЗ с максимальной дозой 800 мг привело к снижению смертности в стационаре на 75%. В исследовании [162] проводилось изучение преимущества применения ТЦЗ в снижении риска смертности у 154 интубированных пациентов COVID-19, из которых 78 получали ТЦЗ. Это исследование показало, что риск смертности в группе лечения был снижен на 45%. В этом исследовании бактериальная суперинфекция золотистого стафилококка была наиболее распространенным побочным эффектом, связанным с терапией ТЦЗ, однако это не повлияло на конечный уровень смертности среди пациентов.

В работах [165, 166] также сообщалось о снижении смертности пациентов, получавших ТЦЗ, по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших СТ COVID-19.

В серии исследований [27, 166–169] было показано, что терапия ТЦЗ снижает частоту дыхательной недостаточности, госпитализаций в ОИТ, потребность в механической вентиляции (МВ) и улучшает общий исход заболевания.

Ретроспективное исследование 25 случаев [170] показало, что лечение ТЦЗ уменьшило необходимость в вентиляционной поддержке, улучшило рентгенологическое состояние легких и снизило уровень воспалительных сывороточных маркеров. Аналогичные результаты были получены в других ретроспективных исследованиях [171].

В экспериментальном многоцентровом исследовании 63 тяжелых пациентов [172] показано, что лечение ТЦЗ было безопасным, снижало маркеры воспаления, включая СРБ и ферритин, улучшая оксигенацию и повышая выживаемость.

В исследовании [29] участвовал 21 пациент из группы больных, которые получили 8 мг/кг (максимум 800 мг) ТЦЗ и вторую дозу, если не было обнаружено серьезных побочных эффектов. Несмотря на лечение ТЦЗ, не было отмечено снижения 7-дневной смертности или госпитализации в ОИТ. Основным ограничением данного исследования было небольшое количество пациентов, и авторы рекомендовали дальнейшие крупномасштабные исследования для изучения эффективности ТЦЗ в лечении COVID-19. В исследовании [159] ТЦЗ не снижал 30-дневную смертность, но уменьшил потребность в механической вентиляции (МВ) легких и улучшил исход у пациентов, проживших более 5 дней.

В ретроспективном одноцентровом исследовании, в которое было включено 65 пациентов (32 получали ТЦЗ, 33 — СТ), через 28 дней после применения отмечалось клиническое улучшение у 69% больных, пролеченных ТЦЗ, и у 61% больных СТ ($p = 0,61$); летальность составила 15% и 33% соответственно ($p = 0,15$). В группе ТЦЗ предикторами неблагоприятного исхода послужил пожилой возраст. В сравниваемых группах частота инфекционных осложнений не различалась. [17]

ТЦЗ не улучшил клинический исход пациентов, находящихся в ОИТ в течение 28 дней. В экспериментальном исследовании [173] показано, что введение двух доз 400 мг ТЦЗ улучшило оксигенацию и способствовало снижению маркеров воспаления и лейкоцитов, но не повлияло на смертность в группе лечения.

В открытом рандомизированном исследовании RECOVERY [174], в которое преимущественно были включены пациенты, которые не были тяжело больны, 2094 пациента получали СТ, а 2022 пациента получали ингибитор IL-6R — ТЦЗ. Смертность снизилась с 35% в группе обычного лечения до 31% в группе с ТЦЗ ($p = 0,0028$).

Исследование REMAP-CAP [175] включало 2274 тяжелобольных участника, из которых 972 участника получали ТЦЗ, 485 были рандомизированы к CAP, 378 — к анакинре и 418 составляли контроль. И ТЦЗ, и CAP были эффективными по сравнению с контролем и эквивалентными с точки зрения улучшения выживаемости потребности в кислородной поддержке. Однако анакинра в этом исследовании оказалась неэффективной. Медиана дней без кислородной поддержки составила 7 (интерквартильный размах (IQR) –1,16), 9 (IQR –1,17), 0 (IQR –1,15) и 0 (IQR –1,15) для ТЦЗ, CAP, анакинры и контроль, соответственно. Среднее скорректированное отношение шансов для выживания в стационаре составило 1,42 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,05, 1,93), 1,51 (95% ДИ 1,06, 2,20) и 0,97 (95% ДИ 0,66, 1,40) для ТЦЗ, CAP и анакинры, соответственно, по сравнению с контролем.

Результаты последующего метаанализа показали, что на фоне лечения ТЦЗ не было продемонстрировано преимуществ в снижении смертности и необходимости в интубации [135].

В исследовании CORIMUNO-19 [176] 64 пациента были рандомизированы в группу ТЦЗ и 67 — в группу СТ. ТЦЗ не снизил количество баллов по шкале ВОЗ ниже 5 в день 4, но снизил риск неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), МВ или смерти к дню 14. Разницы в смертности на 28-й день не было обнаружено.

Напротив, в исследовании COVACTA [177] применение ТЦЗ не привело к значительному улучшению клинического статуса или более низкой смертности.

В исследовании EMPACTA [178] ТЦЗ снижал вероятность прогрессирования до искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или смерти, но не улучшал выживаемость, а в TOSIBRAS 2021 [179] применение у пациентов с тяжелым или критическим COVID-19 ТЦЗ+СТ не превосходило СТ в улучшении клинических результатов.

Опубликованные систематические обзоры показали, что лечение ТЦЗ снижает летальность, потребность в МВ и улучшает состояние пациентов при тяжелом COVID-19 [26, 180].

Обсуждается возможность двух способов доставки ТЦЗ — внутривенно и подкожно. Внутривенное введение использовалось в большинстве исследований. В обсервационном исследовании [181] изучались преимущества подкожного введения ТЦЗ у 12 пациентов с COVID-19. Результаты показали, что оба способа конкурентноспособны по влиянию на воспаление и динамику изменений по КТ легких, и на исходы заболевания. Преимущества подкожного введения ТЦЗ были продемонстрированы в отношении снижения МВ и смертности и в другом ретроспективном когортном исследовании [182]. В работе [151] не было определено различий в исходе между пациентами, получавшими внутривенные и подкожные инъекции ТЦЗ. Таким образом, эти данные предполагают, что путь введения ТЦЗ — внутривенный или подкожный — не влияет на эффективность препарата при тяжелой инфекции COVID-19.

Сообщается [26], что эффективность применения ТЦЗ подтверждена во многих исследованиях, тем не менее она во многом зависит от характера и дизайна исследования, в некоторых случаях отмечается полная рефрактерность к ТЦЗ. Различия в эффективности могут быть объяснены некоторыми причинами. Время начала приема КС и ТЦЗ — одна из мажорных причин, определяющих эффективность препарата. На сегодняшний день не определены границы оптимального «окна возможностей» инициации терапии: раннее применение имеет меньшую эффективность из-за снижения уровня ИЛ-6 в сыворотке крови, позднее применение также имеет меньшую эффективность из-за развития повреждающего потенциала развития гипериммунной реакции [183, 184]. Еще одним фактором, который может влиять на эффективность ТЦЗ, является

возраст и сопутствующие заболевания пациентов. Большинство опубликованных исследований показывают, что применение ТЦЗ было предпочтительным для более молодых пациентов с меньшим количеством сопутствующих заболеваний, таких как СД, ССЗ и так далее. Поэтому имеющиеся данные не могут быть обобщены для всех пациентов с COVID-19, и эффективность ТЦЗ следует оценивать в более широком возрастном диапазоне [185].

При COVID-19 не определена оптимальная доза ТЦЗ. В исследовании [31] был использован субоптимальный режим ТЦЗ с ранжированием от 40 до 200 мг, преимущества были описаны у низкого дозирования.

Поскольку ТЦЗ блокирует сигнализацию IL-6 и его нисходящий путь, который играет существенную роль в иммунном ответе против экзогенных патогенов, ТЦЗ обладает иммуносупрессивным действием и может привести к бактериальным и грибковым суперинфекциям [162].

В ответ на введение ТЦЗ детально описаны нежелательные явления (НЯ) разной степени тяжести, такие как усталость, недомогание, анорексия, лихорадка, сухой кашель, тошнота, головная боль, гипертония, зуд и анафилаксия [31, 181]. Данные проявления детально изучались при проблемах ревматологического профиля. Лечение ТЦЗ также может привести к повышению уровня печеночных ферментов, включая аланинтрансаминазу (АЛТ), АСТ, билирубин, а также к повышению уровня триглицеридов и липопротеидов в сыворотке крови [186]. Несмотря на повышение уровня печеночных ферментов, не отмечается выраженных нарушений функции печени [187]. Тромбоцитопения и умеренная нейтропения также были зарегистрированы в качестве побочных эффектов терапии ТЦЗ у пациентов с COVID-19 в раннем окне после введения [167].

На примере пациентов, перенесших трансплантацию и получающих иммуносупрессоры в течение многих лет, чтобы избежать отторжения, в исследовании [188] рассматривалась еще одна проблема, связанная с введением ТЦЗ, а именно, применение блокаторов IL-6R у иммунокомпрометированных пациентов. Авторы показали, что в группе из 80 пациентов с COVID-19, которым была пересажена почка, ТЦЗ снизил смертность на 38% у тяжелобольных больных.

Противоположный результат был показан в исследовании [189], где применение ТЦЗ при COVID-19 у пациентов с трансплантированными органами увеличивало риск смертности, потребности в МВ, госпитализации в ОИТ и заместительной почечной терапии. Было сделано предположение, что опасные эффекты ТЦЗ обусловлены различиями в группах исследования.

Пациенты, получавшие лечение с помощью ТЦЗ, находились в более тяжелом состоянии и поэтому имели худший прогноз, чем пациенты, не получавшие ТЦЗ.

Сарилумаб. Механизм действия САР идентичен ТЦЗ и ограничивает связывание IL-6 с gp130. По сравнению с ТЦЗ, САР имеет меньшую константу диссоциации и поэтому обладает большей емкостью и сродством к рецептору IL-6, в связи с чем может применяться в более низких дозах, чем ТЦЗ [43]. В работе [44] были изучены 28 больных с неблагоприятным течением COVID-19, получавших 400 мг внутривенной инфузии САР. Пациенты находились под наблюдением в течение 4 недель. САР улучшил время, необходимое для выздоровления в группе лечения. Тем не менее, общее улучшение и смертность статистически не различались между САР и СТ.

В работе [45] исследовалась терапевтическая эффективность САР у 53 пациентов, из которых 39 проходили лечение стационарно в линейном отделении, а 14 пациентов находились в ОИТ. Результаты этого исследования показали, что после лечения 400 мг САР внутривенно (92,6 % получили вторую инфузию) у 89,7 % пациентов, получавших лечение в ОИТ, состояние улучшилось максимум через 3 дня, а 85,7% не нуждались в кислородной поддержке. Кроме того, 64,2% пациентов, получавших лечение в ОИТ, были переведены в палату. Данное исследование продемонстрировало, что внутривенное введение САР может быть перспективным методом лечения при тяжелой пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2.

В исследовании [46] 7 из 8 пациентов, получавших лечение САР, были сняты с МВ легких. Ретроспективно показано [47], что САР имеет возможную клиническую эффективность, и можно использовать уровень СРБ в сыворотке крови в качестве биомаркера для ответа на лечение у пациентов, получавших САР.

Тем не менее рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование III фазы с ранжированием дозирования [48] (420 пациентов) не продемонстрировало клинической эффективности лечения САР у госпитализированных пациентов. Несмотря на улучшение времени выздоровления, положительной динамики маркеров воспаления, эффективность САР не подтверждалась в реализации конечной точки — улучшение исхода при тяжелой дыхательной недостаточности, ассоциированной COVID-19.

Было предложено несколько гипотез для объяснения противоречивых результатов эффективности ингибиторов IL-6R в снижении смертности от COVID-19-ассоциированной инфекции. Основной является гетерогенность популяций без учета ранжирования демографических характеристик пациентов, такие как возраст, пол; спектр сопутствующих заболеваний; клиническая стадия заболевания с учетом оценки маркеров гипервоспаления;

четкое отслеживание «окна инициации» терапии, а также риски вторичных бактериальных осложнений у отдельных групп пациентов [190]. Тем не менее в настоящее время ингибиторы ИЛ-6R включены во все международные и отечественные регуляторные документы по терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 без указания четких критериев для инициации и выбора препарата у отдельных групп пациентов [32–36].

Таким образом, в назначении анти-ИЛ-6R-терапии остается несколько нерешенных вопросов: схема и режим дозирования, оптимальное «окно возможностей» для назначения лечения с учетом возможного применения у особых групп (пожилые, полиморбидные пациенты и пациенты с иммуносупрессией), побочных эффектов и безопасности. Крайне лимитированы данные анализа об отсроченных эффектах терапии.

1.5. Другие стратегии лечения, одобренные при синдроме цитокинового воспаления ассоциированного с COVID-19

1.5.1. Блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб)

Олокизумаб (ОКЗ) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое подавляет путь ИЛ-6, прикрепляясь к 3-му сайту прикрепления ИЛ-6 и блокируя его взаимодействие с gp130. Активно используется в терапии ревматологических заболеваний, а с 2020 г. включен в ВМР для упреждения СВЦ [191]. В работе [192] изучалось применение ОКЗ у 610 пациентов с COVID-19 в подкожной форме и было показано, что препарат улучшал общее состояние с первого дня, снижал температуру до нормы, предотвращал прогрессирование заболевания. Также при введении ОКЗ были выявлены положительные клинические эффекты: снижение доли пациентов, нуждающихся в ИВЛ, и большая частота положительных исходов лечения [193].

В подавляющем большинстве опубликованных рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с COVID-19 ТЦЗ вводили внутривенно. В исследовании [194] сравниваются результаты внутривенного ($n = 114$) введения ТЦЗ и подкожного применения ТЦЗ ($n = 86$), левелимаба ($n = 100$) и ОКЗ ($n = 100$) у 400 пациентов с COVID-19. Все изученные препараты вызывали сопоставимое снижение СРБ через 24 ч после введения, а достоверных

различий летальности между группами не было выявлено. Таким образом, в этом исследовании ОКЗ по эффективности не уступал ТЦЗ. Авторы исследования [195] считают, что внутривенное введение ОКЗ оправдано в случае быстрого ухудшения состояния больного, прежде всего, нарастания гипоксии.

1.5.2. Ингибиторы интерлейкина-1 (анакинра)

Анакинра — это рекомбинантный негликозилированный антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA) человека. После одобрения препарата для подкожного применения при лечении пациентов с ревматоидным артритом было установлено, что анакинра оказывает некоторое благоприятное воздействие при тяжелом сепсисе, но только в подгруппе пациентов с синдромом множественной дисфункции органов, в котором также задействован инфламмосомный путь [196].

Аналогичные положительные результаты были получены в педиатрической популяции при вторичном ГФЛ или САМ, включая случаи, вызванные вирусной инфекцией [196–198].

Пациенты с COVID-19, получавшие лечение анакинрой, продемонстрировали улучшение респираторной функции и снижение риска смертности по сравнению с пациентами, которые не получали анакинру. Данные о предполагаемом иммуномодулирующем действии анакинры были ограничены из-за небольшого количества пролеченных пациентов и сравнительно нетяжелым течением заболевания [199–203].

Исследование CORIMUNO-ANA [11] рандомизировало 116 пациентов с легкой и умеренной пневмонией COVID-19, получавших плацебо или ингибитор ИЛ-1 — анакинру, единственным иммунологическим критерием был уровень СРБ выше 25 мг/л. Значительного влияния блокирования ИЛ-1 анакинрой не наблюдалось на долю пациентов, которые умерли или нуждались в неинвазивной или механической вентиляции легких на 4-й день применения, или на выживаемость без необходимости механической или неинвазивной вентиляции на 14-й день.

Стратификация пациентов на основе иммунологического профиля позволила определить когорту с наиболее вероятным удовлетворительным ответом на блокаду ИЛ-1. Растворимый рецептор урокиназного плазминогена (suPAR) был обнаружен как ранний маркер развития тяжелой дыхательной недостаточности, что послужило основой для проведения иммунотерапии, ориентируясь на биомаркеры [204, 205]. В открытом однокортном сравнительном исследовании II фазы SAVE [206] 130 пациентов с пневмонией COVID-19 и повышенным уровнем плазменного suPAR от 6 нг/мл и более получали СТ и анакинру (100 мг подкожно)

ежедневно в течение 10 дней. Частота тяжелой дыхательной недостаточности и/или смерти через 14 дней составила 22,3% по сравнению с 59,2% соответствующих пациентов, получавших только СТ.

Продолжением данного подхода была разработка дизайна двойного слепого рандомизированного исследования SAVE-MORE в III фазе. В исследовании приняли участие 594 пациента с умеренной и тяжелой пневмонией COVID-19 (по шкале ВОЗ 3–5) и suPAR 6 нг/мл или более, которые были рандомизированы в две группы, одна из которых получала СТ и плацебо ($n = 189$), вторая — СТ и анакинру ($n = 405$) [207]. Лечение анакинрой обеспечило в 2,78 раза более высокие шансы на клиническое улучшение по 11-балльной шкале клинического прогрессирования ВОЗ, также были достигнуты конечные точки по развитию критического состояния или смерти в течение 28 дней (смертность среди пациентов, получавших анакинру, в сравнении с группой плацебо, и составила 3,2% и 6,9% соответственно).

1.5.3. Ингибиторы янус-киназ как терапевтические средства против COVID-19

Актуальные схемы патогенетической терапии коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и имеющих факторы риска тяжелого течения, при наличии патологических изменений в легких, которые соответствуют легкой или среднетяжелой степени по результатам КТ ОГК, также включают назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниб/тофацитиниб/упадотициниб) [208]. Основным механизмом иммуносупрессивного действия таргетных препаратов, назначаемых пациентам с НКИ, является ингибирование каскада передачи рецепторного сигнала за счет подавления активности ферментов янус-киназ (Рисунок 2). В исследованиях было показано, что ингибиторы янус-киназ снижают уровень госпитализации в ОИТ и смертность и ускоряют выписку из стационара в тяжелых случаях COVID-19 [209].

Рассматривается возможность фармакотерапии амбулаторных пациентов с высоким риском развития осложнений на фоне легкого/среднетяжелого течения коронавирусной инфекции таблетированными препаратами, относящимися к данному классу ЛС. Опубликованные результаты клинических исследований левелимаба и барицитиниба 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 преносимого COVID-19. Расширение терапевтических возможностей ведения

данной категории пациентов приобретает дополнительную актуальность на фоне доминирования штамма омикрон, характеризующегося высокой контагиозностью и менее предсказуемым характером течения [208].

На базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в период с мая по сентябрь 2020 года 522 пациента получали лечение барицитинибом или тофатинибом перорально в течение 7–14 дней. Все пациенты были госпитализированы с COVID-19. Лица с ревматическим или воспалительным заболеванием кишечника, получавшие базисно ингибиторы JAK, были исключены. Ингибиторы JAK хорошо переносились, отмечалась низкая частота осложнений. Большим преимуществом является их пероральное применение, отсутствие лекарственных взаимодействий, короткий период полувыведения, что позволяет использовать эти препараты в амбулаторных условиях [210].

Включение ингибиторов янус-киназ в протокол терапии коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе реализует упреждающий подход к назначению противовоспалительной терапии и способствует снижению вероятности прогрессии поражения легочной ткани [201].

1.5.4. Неспецифические противовоспалительные стратегии

В рутинной клинической практике наиболее часто применяемыми неспецифическими противовоспалительными стратегиями являются КС, которые могут быть использованы как дополнение к ингибиторам цитокинов, блокаторам JAK STAT.

Глюкокортикоиды — наиболее часто используемые противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты при COVID-19. КС останавливают процесс воспаления, ингибируя регулятор внутриклеточного сигнального пути и подавляют секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 [211, 212]. КС ограничивают сосудистую проницаемость, подавляют антигенпрезентирующие клетки секреции гистамина и липидных медиаторов, хемотаксис нейтрофилов. Усиливая экспрессию аннексина-1, КС индуцируют апоптоз нейтрофилов, активируют фагоцитоз макрофагов [213]. Подавление воспаления также индуцируется КС путем увеличения экспрессии TGF- β и IL-10 [214]. Статистически значимо показано, что КС подавляют выработку противовоспалительных цитокинов, ингибирование фагоцитов и уменьшают альвеолярный и экстравазальный отеки [215, 216].

Противовоспалительные свойства КС определили целесообразность применения этих препаратов для подавления воспалительного процесса при тяжелом COVID-19 [217, 218].

Исследование RECOVERY является наиболее масштабным исследованием оценки терапевтической эффективности КС при COVID-19 с разработкой четких практических рекомендаций. В исследовании использовали дексаметазон в дозе 6 мг/день в течение 5–7 дней у 6425 пациентов с COVID-19. Смертность пациентов с МВ была снижена на одну треть (с 40,7 % до 29%) и до 20% у пациентов, которым требовалась неинвазивная кислородная поддержка (с 25% до 21,5%). Тем не менее лечение КС не повлияло на смертность среди пациентов, не требовавших респираторной поддержки. Было отмечено, что у именно пациентов с признаками дыхательной недостаточности статистически значимо сократилась продолжительность пребывания в ОИТ, улучшились рентгенологические показатели и снизилась потребность в кислородной поддержке, что определяет целесообразность назначения КС у данной когорты пациентов согласно результатам исследования RECOVERY.

Напротив, исследование COVIDOSE показало, что КС в лечении пневмонии COVID-19 не имеют никаких преимуществ, которые можно было бы рассматривать как причину для их использования в терапевтическом протоколе лечения COVID-19 [32, 215, 216]. КС при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19 входят во все международные стандарты (в ВМР с 6-й Версии) по лечению коронавирусной инфекции, отдельно или в комбинации с другими иммуномодулирующими препаратами [219].

1.6. Предикторы назначения и эффективности иммунотерапевтических средств

Своевременное определение предикторов критического течения заболевания имеет большое значение при оптимизации использования иммунотерапевтических средств против COVID-19, особенно на фоне ограниченных экономических ресурсов [220]. Исследования по COVID-19 позволили создать несколько типов моделей прогнозирования. Это были модели, разработанные для определения риска заболевания в общей популяции, диагностические модели, основанные на медицинской визуализации, и прогностические модели тяжелого течения. Каждый из этих типов моделей имеет некоторые особенности, которые ограничивают их использование в клинической практике [221].

Многие биомаркеры воспаления связаны с развитием тяжелого течения COVID-19 — от количества субпопуляций иммунных клеток (например, лимфопения и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов) до циркулирующих цитокинов (таких как IL-6 и хемокины) или белков острой фазы (таких как СРБ и ферритин) [68, 222, 223].

Примерами схем терапии, управляемых биомаркерами, являются определение suPAR для терапии ОРДС анакинрой на фоне «ЦШ» COVID-19 [207] и использование экспрессии HLA-DR для управления лечением IFN γ [224]. Изучение роли лабораторных данных в диагностике COVID-19 показало, что тяжелые случаи заболевания были связаны с повышением уровня D-димера более 0,28 мкг/л, IL-6 более 24,3 пг/мл [40] и активностью ЛДГ с верхней границей в диапазоне 240–255 Ед/л. [225, 226] Определение пороговых значений было ограничено из-за проведения исследований у пациентов с тяжелыми формами инфекции или определения при бессимптомном течении и легкой формой заболевания [225, 227]. Кроме того, большая часть набора лабораторных показателей была недоступна для рутинного динамического определения [228].

Между использованием биомаркеров для прогнозирования тяжести заболевания и стратификацией пациентов для улучшения иммунной терапии сохраняется большой разрыв. Информация об изменении различных иммунологических биомаркеров в периоды заболевания может влиять на подходы к лечению [68], при этом нельзя не учитывать значительного влияния коморбидных состояний [229].

Более высокая тяжесть заболевания связана с демографическими факторами, такими как пожилой возраст и мужской пол [3, 100, 230–234]. Диабет и ожирение тоже являются предикторами негативного прогноза по течению SARS-CoV-2. Патологически эти состояния связывает неблагоприятный фон хронического латентного воспаления [235]. В пожилом возрасте одним из основных факторов, способствующих развитию воспаления, является накопление стареющих клеток в различных органах и тканях. В этих рамках иммунные клетки отвечают за клиренс стареющих клеток и удаление продуктов цитолиза, которые высвобождаются из клеток, подвергающихся некрозу и ассоциированы с повреждениями молекулярных структур (DAMPs), [236]. В процессе старения накопление стареющих иммунных клеток ухудшает процессы клиренса в солидных органах, тем самым ускоряя темпы системного старения [237].

Были разработаны программные алгоритмы принятия решений для прогнозирования пациентов с самым высоким риском. Однако в реальной клинической практике важно, чтобы модель/шкала не потеряла свой прогностический потенциал, если применять ее исключительно к данным, полученным при поступлении. Российская группа исследователей разработала Шкалу оценки клинического состояния (ШОКС), объединив основные биомаркеры воспаления с клиническими предикторами тяжести COVID-19. Из лабораторных критериев были взяты СРБ, мг/дл и D-димер, мкг/мл, причем авторы подчеркнули важную для практики корреляцию ШОКС

с параметрами воспалительного ответа (обратную с отношением лимфоцитов с СРБ ($r = 0,78$, $p < 0,0001$) и прямая с СРБ ($r = 0,78$, $p < 0,001$))[238].

В текущих исследованиях оценка эффективности лекарственных средств чаще всего оценивается с помощью шкалы раннего реагирования NEWS2 (National Early Warning Score), исходно использовавшуюся для оценки выраженности ОРДС [239]. Ученые из Китая дополнительно внедрили в шкалу NEWS2 «возраст» (3 балла за возраст старше 65 лет) [240]. На сегодняшний день стало ясно, что не только возраст, но и коморбидные состояния утяжеляют прогноз у пациентов. Максимум риска появляется у больных старше 80 лет (в 6 раз выше), чем у 65-летних пациентов [241].

В завершение данного обзора необходимо отметить, что большинство авторов приходят к выводу о том, что не существует надежного прогностического биомаркера для прогнозирования тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 и что более точная модель мониторинга эффектов иммуноориентированной терапии может быть построена на основе одновременной интерпретации лабораторных результатов, клинических данных и результатов физикального обследования (например, индекс массы тела, температура тела, частота дыхания) на момент поступления [68, 238, 228], что делает актуальным исследования при различных клинических фенотипах для адаптации терапевтических алгоритмов.

1.7. Постковидный синдром

Сценарий долгосрочных последствий после перенесенного COVID-19 вызывает растущую обеспокоенность [60]. Для системы здравоохранения всех стран мира состояние здоровья людей, перенесших COVID-19, представляет серьезную проблему. Для таких пациентов характерно: усугубление течения уже имеющихся и возникновение «новых» заболеваний в постковидном периоде, частая повторная обращаемость за медицинской помощью, повторные госпитализации, высокая смертность [61, 86].

По данным регистра АКТИВ у 38,2% пациентов, переболевших НКИ, длительно сохранялись жалобы на те или иные симптомы заболевания. Чаще всего регистрировались следующие жалобы: слабость, одышка, боли в груди, нестабильность АД и сердцебиение [61]. По данным зарубежных исследователей [242] при наблюдении за 1733 пациентами в течении полугода после выписки самыми частыми жалобами оказались: утомляемость или мышечная слабость (63% пациентов), нарушение сна (26%) и тревога и/или депрессия (23%). По данным

гайдлайна National Institute for Health and Care Excellence (NICE) по ПКС [243], у каждого пятого перенесшего COVID-19 зарегистрированы симптомы, которые длились 5 и более недель, а у каждого десятого были симптомы, длящиеся более 3 месяцев. К наиболее частым жалобам относились: кашель, одышка, ощущение сдавления в груди, когнитивные нарушения («мозговой туман») и утомляемость. Постковидный период протекал хуже у пациентов старшего возраста и особенно тяжело у пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и/или тяжелым течением самой НКИ [61].

В метаанализе 33 библиографических источников сообщалось, что 63,2%, 71,9% и 45,9% пациентов, перенесших COVID-19, испытывали по крайней мере один стойкий симптом соответственно через 30, 60 и ≥ 90 дней после госпитализации или начала заболевания в амбулаторных условиях, из которых наиболее распространенными симптомами были усталость, одышка, кашель, anosmia, ageusia и артралгии. Метаанализ [244] 39 исследований с периодом наблюдения до семи месяцев показал, что наиболее частыми симптомами были слабость, усталость, нарушение концентрации внимания и одышка. В другом метаанализе [245] из 15 статей сообщалось о более чем 50 стойких симптомах COVID-19, которые испытывали выжившие после COVID-19 в период от 14 до 110 дней после заражения. Систематический обзор и метаанализ [246] продемонстрировал, что множественные физические, когнитивные и психические симптомы, такие как усталость/слабость (28%), одышка (18%), артромиалгия (26%), депрессия (23%), тревога (22%), потеря/снижение памяти (19%), трудности с концентрацией внимания (18%) и бессонница (12%) сохраняются в течение как минимум одного года у значительной части выживших после COVID-19.

В рамках Дельфийского процесса под руководством ВОЗ создано окончательное консенсусное определение ПКС для взрослых: состояние после НКИ возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца после начала, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают, помимо прочего, усталость, одышку и когнитивную дисфункцию и, как правило, влияют на повседневное функционирование [247].

По данным регистра АКТИВ выявлено повышение «новых» заболеваний у пациентов, перенесших НКИ в возрастной когорте 49–50 лет [86]. По данным ретроспективного исследования [248] у таких пациентов, были зарегистрированы ССЗ, хроническое заболевание печени, хроническое заболевание почек (ХБП) и СД чаще, чем в соответствующей контрольной (пациенты с аналогичными личными и клиническими характеристиками в общей популяции) группе. Например, в 3 раза для ССЗ и в 1,5 (1,4–1,6) раза чаще для СД. Также отмечено, более

частое развитие «новых» болезней у пациентов моложе 70 лет. В исследовании [249] обнаружено, что у 70% больных среднего возраста без сопутствующей патологии после перенесенной НКИ регистрируется *de novo* поражение одного или нескольких органов и систем через 4 месяца от начала первых симптомов, ассоциированных с COVID-19.

По результатам регистра АКТИВ окончание НКИ не означает полного выздоровления. Свыше 50% больных, переболевших COVID-19, длительно (до 1 года) отмечает те или иные жалобы, связанные с обострением уже имеющихся заболеваний или появлением новых. Около 2/3 пациентов в связи с неудовлетворительным состоянием своего здоровья обращались за внеплановой медицинской помощью в течении всего года наблюдения, смертность за 12 месяцев составила 3,08%. Свыше 2/3 больных, после перенесенной НКИ, не вернулись к исходному клиническому состоянию. Таким образом, все вышеперечисленное должно быть принято во внимание врачебным сообществом, министерством здравоохранения и другими руководящими органами при планировании работы лечебных учреждений в новой реальности [86].

Тем не менее ни один из предыдущих систематических обзоров и метаанализов не был сосредоточен на долгосрочных стойких симптомах COVID-19, и остается неясным, в какой степени эти широкие классы симптомов все еще сохраняются через год после заражения.

Многие вопросы требует дальнейшего изучения, в первую очередь разработка унифицированного подхода к формулировке самого понятия ПКС с определением возможных сроков для его описания/регистрации. На данный момент нет четкого понимания, что входит в понятие постковидного события, чаще всего — это широкий спектр симптомов, которые дебютировали в раннем периоде после перенесенной инфекции, тем более нет понимания, независимое ли это событие или осложнение, развившееся вследствие COVID-19 или проводимой терапии. Во многих исследованиях декомпенсация уже имеющихся хронических заболеваний на фоне вирусной инфекции рассматривается как ПКС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Для решения поставленных задач был проведен анализ результатов лечения и наблюдения пациентов с НКИ, включающий проспективные и ретроспективные этапы. Пациенты были распределены на 2 выборки:

I. 839 пациентов с подтвержденным COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, проходивших стационарное лечение на базе ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. и получивших различные схемы терапии МАТ к IL-6R в комбинации с СТ, регламентируемой актуальной версией ВМР по профилактике, диагностике и лечению НКИ (COVID-19) версии 3-13 [12, 36];

II. 1336 пациентов, перенесших COVID-19 и проходивших лечение стационарно, с продленным периодом наблюдения (30–180 дней) для регистрации впервые возникших симптомов и синдромов в рамках ПКС.

Диссертационное исследование проведено с учетом всех положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [250] и принципов «Надлежащей клинической практики» (GCP E6 (R2)). [251, 252].

Блокаторы IL-6R в начале исследования с 01.03.2020 по 27.03.2020 г. применялись для лечения НКИ для предотвращения развития и терапии синдрома «ЦШ» вне зарегистрированных показаний (off-label). Это соответствовало рекомендациям ВОЗ о назначении препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» и осуществлялось на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ и других регуляторных документов, в том числе на основании распоряжения Департамента здравоохранения г. Москвы в условиях пандемии COVID-19 [253, 254].

С 27.03.2020 г. — ТЦЗ, а с 08.04.2020 г. и САР назначались согласно ВМР.

На Рисунке 3 представлен дизайн проведенного исследования с включением выборки I.

Формирование первичной когорты пациентов. Диагноз: Ковид - ассоциированная пневмония, анализ медицинских документов

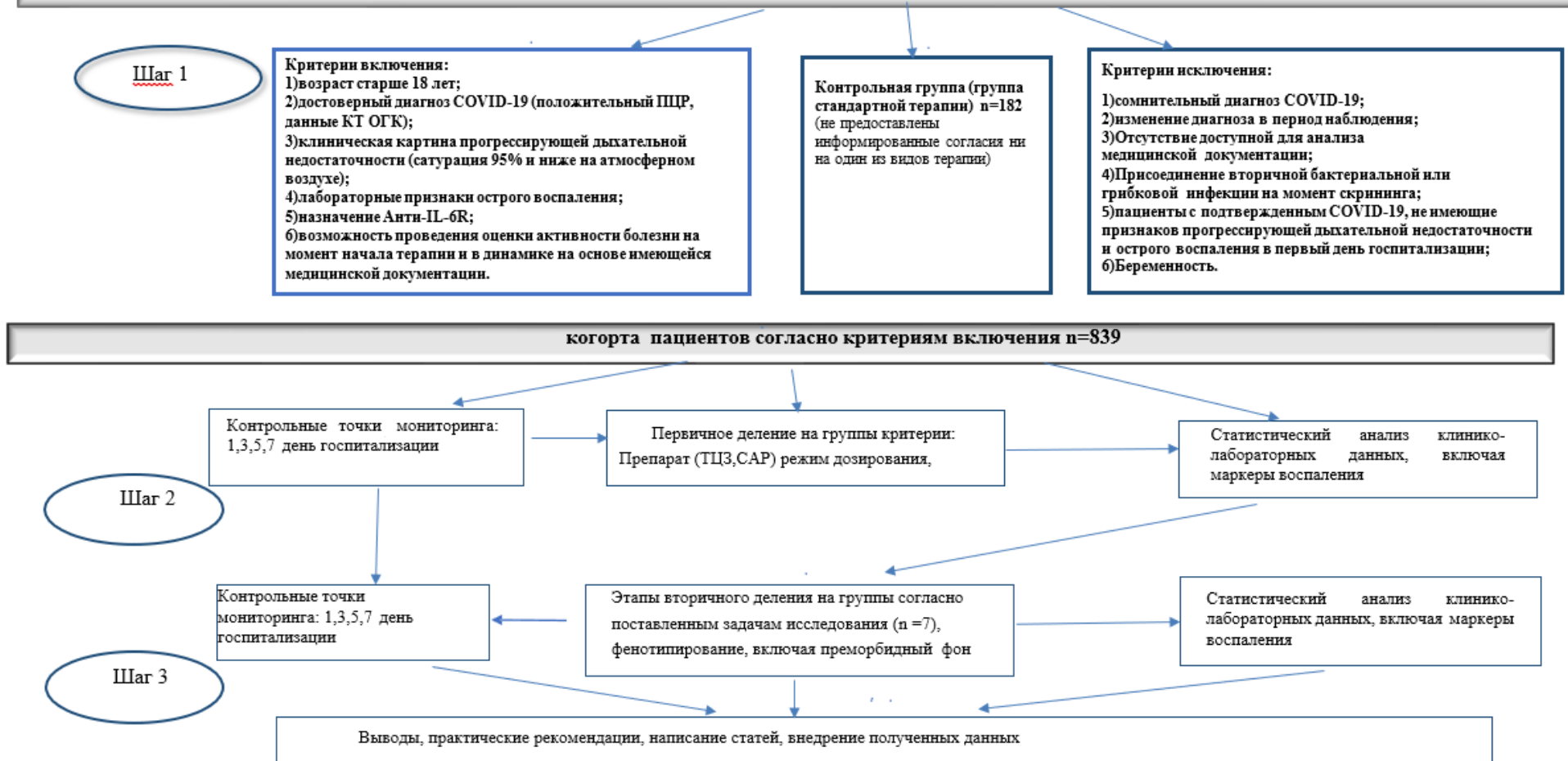


Рисунок 3 — Дизайн исследования

Выборка I. Создание первичной когорты пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией: отобраны 926 электронных историй болезни с последующим формированием исследуемой когорты пациентов согласно критериям включения/исключения.

Критерии включения:

- 1) возраст 18 лет и старше;
- 2) достоверный диагноз COVID-19 (положительный мазок ПЦР, данные КТ ОГК);
- 3) клиническая картина прогрессирующей дыхательной недостаточности (сатурация 95% и ниже на атмосферном воздухе);
- 4) лабораторные признаки острого воспаления (СРБ > 30 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14 дни заболевания; и/или лейкоциты $<3,0-3,5 \times 10^9$ /л; и/или лимфоциты $<1 \times 10^9$ /л и/или $<15\%$);
- 5) назначение анти-IL-6R-терапии;
- 6) возможность проведения оценки активности болезни на момент начала терапии и в динамике на основе имеющейся медицинской документации.

Критерии исключения:

- 1) сомнительный диагноз COVID-19;
- 2) изменение диагноза в период наблюдения;
- 3) отсутствие доступной для анализа медицинской документации;
- 4) присоединение вторичной бактериальной или грибковой инфекции на момент скрининга;
- 5) пациенты с подтвержденным COVID-19, не имеющие признаков прогрессирующей дыхательной недостаточности и острого воспаления в первый день госпитализации;
- 6) беременность;
- 7) нейтропения $<0,5 \times 10^9$ /л;
- 8) повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы;
- 9) тромбоцитопения $<50 \times 10^9$ /л.

С учетом критериев включения/невключения в исследование вошли 839 больных с COVID-19. У всех больных проведен сбор анамнеза (полиморбидность), физикальный осмотр, а также рутинные лабораторные исследования, КТ ОГК, ПЦР-тест. Весь спектр обследования проводился исходно и в динамике. Доступность медицинской документации на различных этапах динамического наблюдения позволила отобрать данные пациентов в изучаемую выборку с последующей фиксацией в отдельный файл для удобства проведения статистических обработок с целью выполнения ретроспективной и проспективной частей исследования.

Все пациенты до применения ГИБТ получали СТ, регламентируемую актуальной версией ВМР, на период госпитализации исследуемой когорты, клинических рекомендаций. СТ включала: антибактериальную терапию при повышении маркеров воспаления (при СРБ выше 30–60 г/л) и появлении признаков бактериальной суперинфекции (лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9$ /л, палочкоядерный сдвиг $\geq 6\%$, гнойная мокрота, повышение прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл), антикоагулянтную, симптоматическую, противовирусную терапию и дексаметазон (с 03.09.2020 г. версия 8).

До конца мая 2020 г. СТ включала гидроксихлорохин в монотерапии или в комбинации с азитромицином, комбинированный противовирусный препарат лопинавир+ритонавир. После появления сообщений и решения ВОЗ в связи с безопасностью (желудочковая аритмия при сочетании с макролидом) в случае гидроксихлорохина и неэффективностью (отсутствие преимуществ над стандартным лечением COVID-19) в случае лопинавира-ритонавира, применение вышеуказанных лекарственных средств в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» было прекращено [175].

Второй шаг исследования предусматривал первичное деление пациентов на группы согласно получаемым блокаторам анти-IL-6R: САР и ТЦЗ соответственно режимам дозирования. Представленные характеристики оценивались в день применения препарата перед инъекцией и после введения препарата.

Далее были определены контрольные точки мониторинга на 1, 3, 5, 7 день госпитализации. Дополнительными конечными точками были: летальность, длительность госпитализации и нахождения в ОИТ, и на ИВЛ. В ходе исследования сформировано 7 подгрупп пациентов.

При постановке диагноза клинико-лабораторная активность определялась с учетом данных клинического статуса и стандартного лабораторного обследования. Ежедневный динамический мониторинг включал: измерение температуры тела и уровня сатурации кислородом, тяжесть состояния пациента оценивалась по шкале NEWS2. Легочное повреждение (I–IV стадия) оценивалось по данным КТ каждые 5–7 дней. На 1, 3, 5 дни после анти-IL-6R-терапии определяли: уровень лейко-, лимфоцитов, СРБ, D-димера, ЛДГ, фибриногена, ферритина, а у первой подгруппы пациентов уровень IL-6 через 48 часов после анти-IL-6R-терапии.

Исследование состояло из нескольких этапов.

На 1-м этапе проводилась оценка возможных клинико-лабораторных предикторов негативного прогноза течения COVID-19, $n = 89$ пациентов. Исходные характеристики 89 пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 — Исходные клинико-лабораторные данные первой группы терапии анти-IL-6R, $n = 89$

Характеристики и показатели	Значение, n (%)
Пол	
М	55(57)
Ж	34 (43)
Возрастная категория	
Менее 50 лет	32 (36)
50–69 лет	45 (51)
Старше 70 лет	12 (14)
Сопутствующие заболевания	
Гипертония	29 (33)
Сахарный диабет	10 (11)
Хронические заболевания легких	6 (7)
Ожирение	23 (26)
Лабораторные показатели	
Лимфоциты $<1 \times 10^9/\text{л}$,	57 (64)
Средний сывороточный IL-6 пг/мл	49 (25–99)
Медиана сывороточного СРБ, мг/л	94 (54–157)
Лихорадка	79 (89)
КТ легких при поступлении	
1	4 (5,1)
2	40 (50,6)
3	34 (43)
4	11 (13,9)
День инициации ТЦЗ с начала болезни	10 (7–11)
Примечание — Здесь и далее в таблицах данные представлены как медиана и межквартильный интервал. Представлены основные клинические показатели пациентов, которые получали или не получали ИВЛ в начале лечения тоцилизумабом. Клинические показатели не различались между группами, за исключением: уровни IL-6 в плазме были выше в группе с механической вентиляцией, чем в группе без механической вентиляции ($p = 0,001$ U-критерий Манна–Уитни). Результаты КТ, которые были более тяжелыми в группе МВ, чем в группе без механической вентиляции (медиана 3 (IQR 3–4) против медианы 2 (IQR 2–3, $p = 0,01$ U-критерий Манна–Уитни).	

На 2-м этапе анализировались подгруппа из 182 пациентов с ранжированием по возрасту и спектру сопутствующих заболеваний с целью определения риска неблагоприятного исхода на фоне терапии блокаторами IL-6R. Клинико-демографические данные второй подгруппы представлены в Таблице 2.

Таблица 2 — Клинико-демографические характеристика пациентов разных возрастных групп, $n = 182$

Характеристики и показатели	1-я группа До 50 лет, n (%)	2-я группа 50–70 лет, n (%)	3-я группа Старше 70 лет, n (%)
Число пациентов	54 (30)	104 (57)	24(23)
Пол			
М	37 (68)	63 (61)	9 (46)
Ж	17 (32)	41 (39)	15 (54)
КТ при поступлении			
1	4 (7)	1 (1)	2 (8)
2	21 (39)	55 (53)	11 (46)
3	25 (47)	43 (41)	9 (37)
4	4 (7)	5 (5)	2 (1)
NEWS2, баллы	3 (2–5)	4 (2–5)	5 (3–6)
ИВЛ	5 (9)	7 (7)	5 (21)
День болезни (введение ТЦЗ)	8 (6–10)	9 (7–11)	8 (7–11)
Сатурация, %	93 (92–95)	92 (90–94)	91 (92–95)
Температура тела, С	38,8 (38–39)	38,3 (38–39)	38 (37,5–38,7)
Лимфопения при поступлении менее $1 \times 10^9/\text{л}$	26 (48)	54 (52)	20 (71)
СРБ при поступлении, мг/л	71 (42–143)	99 (64–171)	103 (54–174)
Примечание — КТ — компьютерная томография легких; NEWS2 (National Early Warning Score) — шкала раннего реагирования; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СРБ — С-реактивный белок.			

На 3-м этапе проводился поиск оптимальных критериев выбора лекарственного препарата (ТЦЗ или САР), режима дозирования, а также временного «окна возможностей» применения блокаторов IL-6R у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 на стационарном этапе, $n = 190$. А также с учетом полученных в ходе предыдущих этапов исследования данных, выполнен отдельно субанализ группы пациентов, получивших САР (получали ГИБТ в первые сутки госпитализации) на предмет влияния полиморбидности на исход течения заболевания. Клинико-демографические характеристики представлены в Таблице 3.

Таблица 3 — Клинико-демографические характеристики пациентов группы изучения оптимальных режимов дозирования САР И ТЦЗ (штамм ухань), группа 4

Характеристики и показатели	Значение, <i>n</i> (%)
Возраст, лет	55,3 (12,9)
Пол	
М	115 (58%)
Ж	82 (42%)
День болезни	9,6 (3,5)
NEWS2, баллы	3,9 (2,5)
Сатурация, %	92,1 (4,1)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2 (2,3)
СРБ, мг/л	112,2 (87,7)
IL-6, пг/мл	101,5 (178,2)
Фибриноген, г/л	6,9 (5)
Температура, °С	38,3 (3,8)
Назначение ТЦЗ	89 (44 %)
Назначение САР	113 (56%)
Сопутствующие заболевания	
Сердечно-сосудистые заболевания	94 (47%)
Сахарный диабет	16 (8%)
Заболевания легких	8 (5%)
Заболевания почек	24 (12%)
Ожирение	62 (31 %)
СРБ >50 мг/л	153 (76%)
ЛДГ >300 Ед/л	153 (76%)
Лимфопения < $1 \times 10^9/\text{л}$	119 (59%)
КТ при поступлении	
1	76 (40%)
2	87 (44%)
3	33 (16%)
Летальный исход	25 (12%)
Перевод в ОРИТ	38 (19%)
Перевод на ИВЛ	28 (14%)
Длительная лихорадка	186 (92%)
Снижение сатурации	129 (64%)

На 4-м этапе проспективно изучались субпопуляции лимфоцитов (с учетом уже полученных данных о лимфопении как предикторе неблагоприятного исхода) CD3+CD4+, CD3+CD8+ как возможном прогностическом маркере, $n = 33$ (данные представлены в Таблице 4) и ретроспективно оценивалась прогностическая значимость адаптированной шкалы cHIS и ее сравнение со шкалой NEWS2, $n = 146$ (Таблица 5).

Таблица 4 — Клинико-демографические характеристика пациентов группы лимфоцитов (CD3+CD4+ и CD3+CD8+), $n = 33$

Характеристики и показатели	Значение, n (%)
Возраст, лет	57 (51–68)
Пол	
М	19 (58%)
Ж	14 (42%)
КТ при поступлении	
2	29 (88%)
3	4 (12%)
Сопутствующие заболевания	
Сердечно-сосудистые заболевания	17 (52%)
Сахарный диабет	7 (21%)
Ожирение	15 (45%)
День болезни (назначение анти ИЛ-6R)	9 (8,42±2,39)
Сатурация, %	95 (94-97)
NEWS2, баллы	2 (1–3)
Температура, °C	38,3 (37,7–38,8)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5 (4–6)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1 (0,9–1,3)
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,1 (2,5–4,8)
ЛДГ, Ед/л	286 (244–357)
СРБ, мг/л	51 (26-80)
Фибриноген, г/л	6,8 (5,9-8,6)
CD3+CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,45 (0,35–0,57)
CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,22 $\times 10^9/\text{л}$ (0,15–0,31)
ИРИ	2 (1,2–2,5)

Таблица 5 — Клинико-демографические характеристики пациентов группы сHIS (дельта-штамм), $n = 146$, группа 6

Характеристики	Значение
Возраст, лет	62 (51–73) лет
ПОЛ	
М	54 (37%)
Ж	92 (63%)
Сопутствующие заболевания	
Сердечно-сосудистые заболевания	89 (61%)
Сахарный диабет	60 (41%)
Заболевания легких	17 (11,6%)
Ожирение	60 (41,1%)
Заболевания почек	18 (12,3%)
КТ при поступлении	
1	14 (10%)
2	114 (78%)
3	18 (12%)

Продолжение Таблицы 5

Характеристики	Значение
Терапия	
ТЦЗ	86 (67,1%)
САР	48 (32,9%)
Сатурация, %	95 (92-97)
Температура, °С	37,1 (36,7–37,8) 2 (1–3)
NEWS2, баллы	2 (1–3)
Лабораторные показатели:	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,2 (3,9–7,1)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,9 (0,7–1,4)
ЛДГ, Ед/л	311 (245–409)
СРБ, мг/л	54 (25–92)
Фибриноген, г/л	6,75 (5,7–7,5)
Нейтрофилы/лимфоциты, %	3,5 (2,2–6,5)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	159 (134–204)
sHIS, баллы	2 (1–3)

На 5-м этапе проспективно проводилось сравнение эффективности применения патогенетической терапии — ТЦЗ в моноварианте, комбинации патогенетической и специфической противовирусной иммунотерапии (ТЦЗ+плазма крови переболевших коронавирусом (CovRec)), монотерапии плазмой CovRec и группы сравнения (СТ), $n = 559$. Терапию плазмой CovRec и ТЦЗ получали 136 пациентов, 147 больных получали специфическую противовирусную иммунотерапию, ТЦЗ назначили 92 пациентам, а 182 больных — СТ (не предоставлены информированные согласия ни на один из видов терапии). Демографические и лабораторные характеристики пациентов представлены в Таблице 6.

Таблица 6 — Демографические характеристики исследуемой популяции стандартной, патогенетической и специфической противовирусной иммунотерапии, $n = 559$, группа 5

Показатель		Плазма CovRec и ТЦЗ	Плазма CovRec	ТЦЗ	Не применяли плазму CovRec и ТЦЗ
Число пациентов, n		136	147	92	182*
Возраст,		60,30 ± 12,82	61,44 ± 14,48	53,99 ± 13,04	62,80 ± 14,03
Пол, n (%)	Ж	64 (47,06%)	70 (47,62%)	41 (44,57%)	100 (54,35%)
	М	72 (52,94%)	77 (52,38%)	51 (55,43%)	84 (45,65%)
Сопутствующие заболевания					
Без патологии		53(39%)	51(35%)	13(14%)	27(15%)
Сердечно-сосудистые заболевания		34(25%)	31(21%)	18(20%)	40(22%)
Заболевания легких		2 (1,5%)	1 (0,7%)	3 (3,3%)	3 (1,6%)

Продолжение Таблицы 6

Показатель	Плазма CovRec и ТЦЗ	Плазма CovRec	ТЦЗ	Не применяли плазму CovRec и ТЦЗ
Заболевания почек	1 (0,7%)	5 (3,4%)	5 (5,4%)	6 (3,3%)
Сахарный диабет	6 (4,4%)	9 (6,1%)	4 (4,4%)	4 (2,2%)
Ожирение	30 (22%)	32 (22%)	23 (25%)	40 (21,7%)
2 и более патологии	35 (26%)	46 (31,3%)	45 (49%)	96 (52%)
День болезни на момент госпитализации	8,3 (7,5–9)	8,7 (7,7–9,7)	6,65 (5,9–7,4)	6,85 (6–7,7)
КТ при поступлении				
1	17 (13,4%)	23 (15,75%)	6 (6,5%)	25 (13,6%)
2	57 (45%)	63 (43,2%)	36 (39%)	61 (33%)
3	38 (30%)	41 (28%)	43 (46,7%)	71 (36,6%)
4	15 (11,6%)	19 (13,05%)	5 (5,4%)	20 (10,9%)
День госпитализации на момент введения ТЦЗ	6,86 (5,7–8)	—	2,61 (1,35–3,9)	—
NEWS2 при поступлении, балл	3,26 (2,8–3,7)	3,15 (2,7–3,6)	3,15 (2,6–3,7)	3,6 (3,15–4)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,18 (5,5–6,9)	6,3 (5,6–7)	6,6 (5,7–7,4)	7,1 (6,4–7,9)
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,96 (0,8–1,2)	0,82 (0,7–0,9)	0,85 (0,75–0,95)	1,02 (0,86–1,2)
СРБ, мг/л	76 (63–89)	92 (76,5–107,7)	70,2 (52,7–87,7)	77,7 (65,6–89,9)
Фибриноген, г/л	5,42 (5,09–5,8)	5,29 (4,97–5,6)	5,8 (5,4–6,2)	6,01 (5,7–6,41)
Ферритин, мкг/л	512 (435–588)	497 (420–575)	282 (86–479)	783 (108–1674)

На 6-м этапе выполнялось сравнение двух когорт пациентов, инфицированных разными штаммами COVID-19, проведена ретроспективная оценка сценариев течения уханьского и дельта штаммов, $n = 342$ (194 пациента с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, включенные в исследование с начала марта по конец мая 2020 г. —уханьский штамм (таблица 3) и 146 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, включенные в исследование с начала июня по конец ноября 2021 г. —дельта штамм (таблица 5).

Выборка II. Анализ 1336 пациентов, предполагал пролонгированный мониторинг состояния с оценкой долгосрочных эффектов, безопасности и возможного потенциала проведенной анти-IL-6R терапии по снижению риска развития новых симптомов/синдромов/заболеваний в постковидный период (от 30 до 180 дней после перенесенной инфекции).

Критерии включения.

1) Госпитализация пациента в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в период с 01.03.2020 г. по 01.01.2021 г. или с 01.07.2021 г. по 31.12.2021 г. с основным диагнозом «коронавирусная инфекция» (код МКБ U07, V34.2).

2) Возраст 18 лет и старше.

3) В период от 30 до 180 дней включительно после выписки из стационара с диагнозом «коронавирусная инфекция» пациенту был установлен любой диагноз («впервые выявленный»). При соблюдении обязательного условия, что симптомы в рамках данного диагноза регистрировались впервые.

4) Пациент получал в стационаре один или несколько из следующих групп препаратов:

1-я группа — анти-IL-6R-терапия (ТЦЗ и/или САР), $n = 260$ человек,

2-я группа — стандартная терапия без применения антицитокиновой патогенетической терапии $n = 1076$.

Клинико-демографические характеристики двух групп $n = 1336$ представлены в Таблице 7.

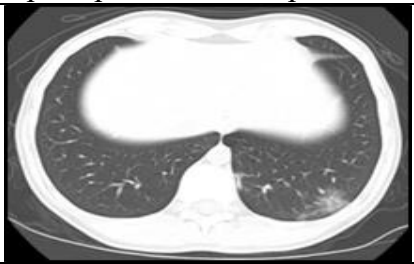

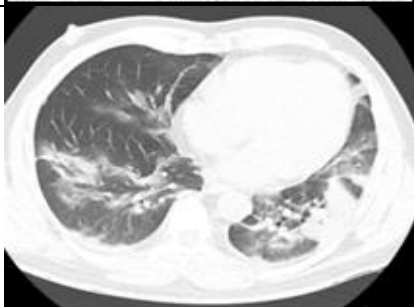
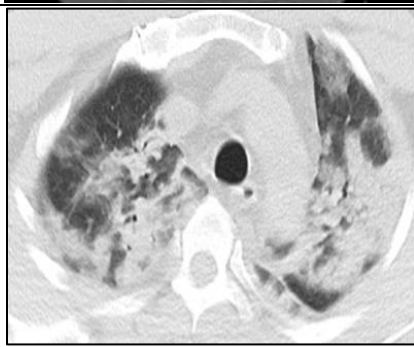
Таблица 7 — Характеристика пациентов с ПКС в зависимости от терапии, $n = 1336$

Признак	Анти-IL-6R терапия $n = 260$	Стандартная терапия $n = 1076$	p
ПОЛ			0,366
М	110 (42,3%)	484 (45%)	
Ж	150 (57,7%)	592 (55%)	
Возраст (годы, Ме)	62 (51–71)	66 (53–74)	<0,001
Длительность COVID-19 (дни, Ме)	28 (24–35)	31 (25–36)	<0,001
Начало ПКС (дни, Ме)	91 (60–131)	104 (56–139)	0,988

2.2. Методы исследования

Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена с помощью ПЦР-мазков из носоглотки и данными КТ ОГК. ПЦР выполнена методом амплификации нуклеиновых кислот. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования был материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки. Данные КТ ОГК были загружены из больничной базы данных, проводилась 64-срезовая томография грудной клетки, дающая более высокое качество визуализации, а процесс исследования при этом занимал меньше времени. Данные КТ оценивались опытными радиологами по степени тяжести с использованием критериев оценки, представленных в Таблице 8 [255–259].

Таблица 8 — Оценка тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии

Признаки	Тяжесть	Пример типичной картины
<ul style="list-style-type: none"> • Не более 3 очагов уплотнения по типу матового стекла • <3 см по максимальному диаметру 	Легкая (КТ-1)	
<ul style="list-style-type: none"> • Более 3 очагов или участков уплотнения по типу матового стекла • <5 см по максимальному диаметру • Вовлеченность менее 50% по визуальной оценке 	Умеренная (КТ-2)	
<ul style="list-style-type: none"> • Уплотнения легочной ткани по типу матового стекла в сочетании с очагами консолидации. • Вовлеченность 50–70% по визуальной оценке 	Среднетяжелая (КТ-3)	
<ul style="list-style-type: none"> • Диффузное уплотнение легочной ткани по типу матового стекла и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. • Вовлеченность более 75% по визуальной оценке 	Тяжелая (КТ-4)	

Каждому 10-му пациенту проводилось типирование вируса. Исследования живых вирусов SARS-CoV-2 проводились в условиях BSL-3. Для анализа нейтрализации использовались следующие сублинии SARS-CoV-2: B.1.1.1 (Wuhan, S:D614G 19/Russia/Moscow_PMVL-1/2020), B.1.617.2 (Delta, AY.122/Russia/Moscow_PMVL-1/2021). Вирусы размножали и титровали в клетках Vero E6. Титрование вирусов проводили методом микротитрования, титры определяли по методу 50% инфекционной дозы культуры ткани (TCID₅₀), титр определяли по методу Спирмена–Каербера. Определение уровня нейтрализующих антител в образцах сыворотки крови проводили с помощью микронеutralизационного теста: образцы сыворотки крови инактивировали при 56°C в течение 30 минут, затем готовили разведения сыворотки в культуральной среде DMEM с 2%

инактивированной фетальной бычьей сывороткой, 50 мкл разведений сыворотки смешивали со 100 TCID₅₀ вируса SARS-CoV-2 (50 мкл), инкубировали 1 час при 37°C и вносили в клетки Vero E6 в 96-луночные планшеты. Клетки инкубировали при 37°C в 5% CO₂; через 96 часов визуально регистрировали развитие цитопатического эффекта вируса на культуру клеток. Титр нейтрализующей активности исследуемой сыворотки определялся как наибольшее разведение, при котором подавлялся цитопатический эффект.

Стандартные клинические лабораторные исследования (Таблица 9) проводились в клинических лабораториях «ГКБ № 52 ДЗМ». Динамика лабораторных показателей оценивалась на основе стандартных лабораторных обследований, включающих определение лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, гемоглобина, общего белка, билирубина, ферритина, ЛДГ, стандартной коагулограммы, СРБ, при наличии показаний — ПКТ, IgG, IgA, IgM, D-димеров.

СРБ в плазме измеряли иммунотурбидиметрическим методом (Beckman Coulter, Крефельд, Германия). Уровни IL-6 в плазме измеряли методом иммунохемилюминесценции (Siemens Диагностика медицинских решений, Siemens Healthcare, Эрланген, Германия).

Таблица 9 — Нормы стандартных клинических лабораторных исследований

Название	Значение
Лейкоциты	(4–9)×10 ⁹ /л
Лимфоциты	(1,2–3,0)×10 ⁹ /л
Тромбоциты	(180–320)×10 ⁹ /л
ЛДГ	0–248 Ед/л
СРБ	0–6 мг/л
Фибриноген	2,76–4,71 г/л
Д-димер	0–232 нг/мл
IL-6	0–6,4 пг/мл
Ферритин	20–120 мкг/л
ИРИ (CD4/CD8)	1–3,5
CD3+CD8+ (абс)	(0,3–1)×10 ⁹ /л
CD3+CD8+ (отн)	16–39%
CD3+CD4+ (абс)	(0,6–1,7)×10 ⁹ /л
CD3+CD4+ (отн)	33–50%

У 33 пациентов оценивались следующие показатели: ИРИ (CD4/CD8), Т-цитотоксические (CD3+CD8+), Т-хелперы(CD3+CD4+); Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии аппаратом Beckman Coulter Navios, используя две отдельные комбинации

из четырех панелей моноклональных антител, специфичных для разных клеток поверхностного антигена, сопряженных друг к другу и к конкретному флюорохрому.

Для стандартизации первоначальной и серийной оценки клинического статуса пациентов использовалась шкала NEWS2. Баллы NEWS2 основывались на оценке шести физиологических показателей: частота дыхания; насыщение кислородом; систолическое артериальное давление; частота сердцебиения; уровень сознания; температура [260, 261].

2.3. Критерии оценки эффективности терапии тоцилизумабом и сарилумабом

Анализ положительного ответа на проводимую терапию выполнен на основе клинических и лабораторных критериев улучшения, которые нашли широкое применение в терапевтической практике по лечению COVID-19 в результатах ряда мета-анализов, клинических исследований и обзоров [22, 23]:

- 1) снижение/нормализация температуры тела;
- 2) снижение/потребность кислородной поддержки или нормализация сатурации ($SpO_2 > 93\%$);
- 3) нормализация показателей крови (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты)
- 4) нормализация/снижение маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ, ферритин)
- 5) нормализация/уменьшение характера и площади поражения паренхимы легочной ткани по данным контрольного КТ.
- 6) уменьшение баллов по шкале NEWS2.

2.4. Оценка безопасности

Оценка безопасности терапии предполагала регистрацию неблагоприятных реакций (НР) при применении МАТ.

Безопасность проводимого лечения основана на клиническом опыте применения ингибиторов IL-6R (ТЦЗ и САР) в клинических исследованиях и рутинной практике у пациентов ревматологического профиля [262, 263].

Описанные реакции НР: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, серьезные инфекции и оппортунистические инфекции, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, гематологические нарушения, демиелинизирующие заболевания, повышение уровня печеночных ферментов, не были зафиксированы в период госпитализации. Отсутствие НР, по-видимому, связано с применением у исследованных групп пациентов однократного или двукратного введения за курс в дозах, не превышающих суточные.

Расширенный мониторинг аспектов безопасности осуществлялся у пациентов, вошедших в подисследование по ПКС.

2.5. Методы статистического анализа

При обработке данных использовались пакеты языка R и Python3.10 в среде IDE Visual Studio Code 1.76.1 (Universal). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS STATISTICS V-22».

Все количественные переменные проверяли на наличие нормального распределения при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание номинативных данных строилось на расчете количества и процентных соотношений. В случае, если распределение отличалось от нормального, оно описывалось медианой и межквартильным размахом между 25 и 75 перцентилем и сравнивались при помощи непараметрических тестов. Для сравнения групп по количественным переменным использовался t-критерий Стьюдента (при условии нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). При анализе трех и более групп по количественному показателю использовался H-критерий Краскела–Уоллиса. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей, для их сравнения использовался критерий χ^2 . Для проверки наличия корреляционной взаимосвязи между переменными при нормальном распределении — линейный коэффициент корреляции Пирсона, коэффициент Спирмена использован при распределении, отличном от нормального. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В рамках анализа выживаемости использовался график кумулятивной выживаемости (КВ).

Для дополнительного анализа шкалы cHIS применялись методы соотношения шансов и «деревьев решений», которые позволяют сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного исхода. Для рассчитанного коэффициента отношение шансов — OR (odds ratio) — был определен 95% ДИ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Прогностическая информативность содержания в плазме крови ИЛ-6 и других воспалительных маркеров при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19-ассоциированной пневмонии

На начальном этапе диссертационного исследования ретроспективно проанализированы клинико-лабораторные характеристики, в том числе ИЛ-6, у 89 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии, которым в протокол лечения впервые был включен блокатор ИЛ-6R — ТЦЗ. Тяжесть заболевания варьировала, 17 пациентам потребовалась МВ легких до введения ТЦЗ. В Таблице 2 (Глава 2) представлены основные клинические показатели пациентов этой группы на начальном этапе лечения ТЦЗ. Из 89 пациентов когорты, получивших лечение ТЦЗ, 74 в течение девяти дней согласно временному периоду пандемии получали СТ гидроксихлорохином + азитромицином + лопинавиром/ритонавиром перед лечением ТЦЗ, из них четверо получали лечение в среднем девять дней гидроксихлорохином + азитромицином до применения ТЦЗ и 11 получали лечение лопинавиром/ритонавиром в среднем в течение девяти дней до получения инъекции ТЦЗ.

Во всех случаях исследуемой когорты были отмечены признаки «ЦШ» (см. Таблицу 1 в Главе 2):

- уровни ИЛ-6 в сыворотке были значительно повышены у пациентов исследуемой группы — Ме 49 (25–99) пг/мл при норме ИЛ-6 в сыворотке крови 0–6,4 пг/мл;
- отмечался повышенный уровень СРБ, Ме 94 (54–157) мг/л;
- количество лимфоцитов было ниже 1×10^9 /л у 89% пациентов.

Семнадцать пациентов когорты (19%) получали МВ, а 72 (81%) находились на кислородной поддержке (без МВ). Десять из этих 72 пациентов получали кислород с высокой скоростью потока. Пациенты ($n = 17$), нуждающихся в МВ легких, являлись группой риска по негативному прогнозу, поэтому решено было провести сравнение групп пациентов на МВ и без нее.

Большинство клинических показателей не различались между группами. Исключение составляли результаты КТ, которые были более тяжелыми в группе МВ, и показатели ИЛ-6 в плазме крови, которые были выше в группе пациентов на МВ. При сравнении демографических характеристик между группами с МВ и без МВ не было определено статистической значимости (Таблица 1).

Число циркулирующих лимфоцитов было низким ($<1 \times 10^9/\text{л}$) у 88% пациентов с МВ (15/17) и у 58% пациентов без МВ (42/72).

На Рисунке 4 показаны изменения клинического статуса, определенные по шкале NEWS2, от исходного уровня в день инъекции и через 48 часов после введения ТЦЗ. В группе без МВ средний балл по NEWS2 снизился с 5 до 2 баллов ($p < 0,001$, U-критерий Манна–Уитни). В группе МВ средний балл NEWS2 остался на уровне 8, при этом 10 из 17 имели снижение баллов, отражающих улучшение, в 4 из 17 случаев балльная оценка осталась без изменения, а у 3 из 17 отмечалось увеличение баллов, отражающее ухудшение.

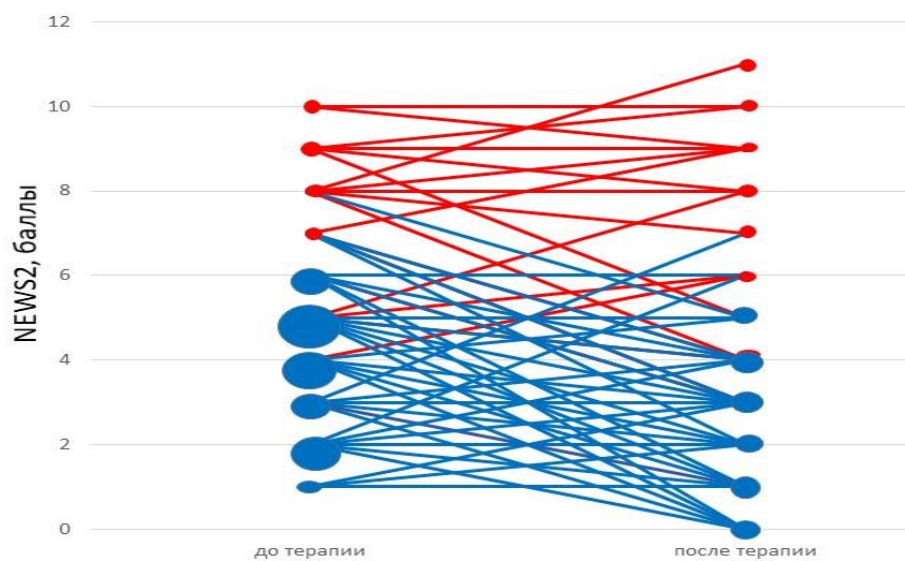


Рисунок 4 — Изменения в шкале тяжести NEWS2 после терапии ТЦЗ. Оценка тяжести в баллах по NEWS2 показана до начала терапии ТЦЗ (слева) и через 48 часов после применения ТЦЗ (справа) для $n = 17$ пациентов, получавших МВ легких (красный цвет), и для $n = 72$ пациентов, не получавших МВ (синий цвет). Размер круга отражает количество пациентов с данным баллом тяжести

Лабораторные результаты на исходном уровне до введения ТЦЗ и через 48 часов после его применения показаны в Таблице 10. После терапии ингибиторами IL-6R уровень СРБ снизился в группе без МВ в 7 раз, а в группе с МВ в 2,5, лимфоциты остались почти без значительных изменений в группе МВ.

Таблица 10 — Ранние изменения лабораторных показателей для пациентов, получавших МВ ($n = 17$) и не получавших МВ ($n = 72$): до начала лечения ТЦЗ (исходный уровень) и через 48 часов после применения ТЦЗ (после лечения)

Показатели (n — число пациентов в группе)	Исходный уровень	После лечения	p	
СРБ мг/л,	Без МВ, $n=72$	95 (45–150)	13,5 (5,8–26)	<0,001
	МВ, $n=17$	89,0 (70–191)	35,0 (16–105)	0,014
Лимфоциты $\times 10^9$ /л,	Без МВ, $n=72$	0,9 (0,6–1,2)	1,0 (0,8–1,4)	0,036
	МВ, $n=17$	0,7 (0,5–0,8)	0,8 (0,4–1,3)	без существенной разницы
Лейкоциты $\times 10^9$ /л,	Без МВ, $n=72$	5,5 (4–7)	4 (4–5)	без существенной разницы
	МВ, $n=17$	5,8 (4–12)	9,1 (4–11)	0,02
Нейтрофилы $\times 10^9$ /л,	Без МВ, $n=72$	4,2 (2–6)	2,8 (2–5)	без существенной разницы
	МВ, $n=17$	3,9 (3–9)	7,4 (4–11)	<0,001

На Рисунке 5 проиллюстрированы исходы для 17 пациентов, которые получали МВ легких, и 72 пациентов, которые не получали МВ до терапии ТЦЗ.

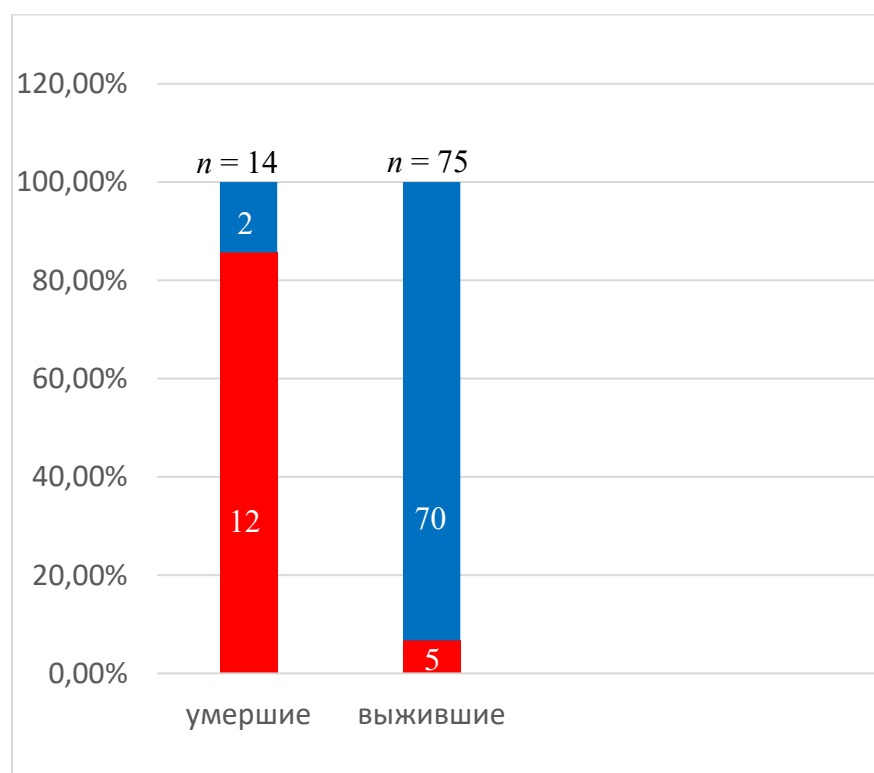


Рисунок 5 — Сравнение клинических результатов в группах пациентов, получавших и не получавших МВ перед применением ТЦЗ. Красным выделены пациенты, получающие МВ, а синим — без МВ. Смертность была выше у пациентов, получавших МВ ($p < 0,001$, критерий χ^2 Фишера)

Объединенные данные по клинико-лабораторным показателям среди умерших пациентов ($n = 14$) и выживших ($n = 75$) в группах МВ и без МВ представлены в Таблице 11. NEWS2, абсолютная лимфопения и повышенный уровень СРБ непосредственно перед лечением ТЦЗ могут статистически значимо прогнозировать неблагоприятный исход.

Таблица 11 — Сравнение клинико-лабораторных показателей, выздоровевших и умерших пациентов группы 1. Представлены клинические и лабораторные показатели на исходном уровне (непосредственно перед введением ТЦЗ) и через 48 часов после лечения ТЦЗ у умерших и выживших пациентов до выписки из больницы

Показатель	Смерть, $n = 14$	Выздоровление (выписка), $n = 75$	p
NEWS2 исходно	9 (8–10)	4 (3–5)	<0,001
NEWS2 после ТЦЗ	9 (8–9)	2(1–3)	<0,001
СРБ мг/л исходно	168 (77–205)	94 (33–148)	без существенной разницы
СРБ мг/л, после ТЦЗ	51(23–153)	13 (5–23)	0,001
Лимфоциты $\times 10^9$ /л исходно	0,6 (0,5–0,7)	0,9 (0,7–1,2)	0,003
Лимфоциты $\times 10^9$ /л, после ТЦЗ	0,8 (0,35–1,1)	1,1 (0,85–1,4)	0,05

На Рисунке 6 показаны кривые выживаемости, разделенные на четыре группы в соответствии с абсолютным количеством лимфоцитов выше или ниже $1,0 \times 10^9$ /л на исходном уровне и уровнями СРБ ниже или выше 30 мг/л на исходном уровне. В группе с самым высоким СРБ и низким количеством лимфоцитов был 41 пациент; 22 пациента — в группе с максимально возможно высоким количеством лимфоцитов и повышенным СРБ, 5 пациентов — в группе с низким СРБ и низким уровнем лимфоцитов; и 6 пациентов — в группе с более низким количеством лимфоцитов СРБ. Смертность наблюдалась только у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов $< 1 \times 10^9$ /л и СРБ > 30 мг/л. Изолированно лимфопения или повышенные уровни СРБ без лимфопении в смертельных случаях не наблюдались.

Повышенный уровень IL-6 в плазме крови у госпитализированных пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, подтвердил обоснованность применения блокаторов IL-6R в терапии тяжелых больных с COVID-19 и роль IL-6 как предиктора негативного прогноза течения COVID-19. При сравнении (U-критерий Манна–Уитни) уровня IL-6 у пациентов с СРБ ≥ 40 мг/мл с остальными пациентами, уровень IL-6 статистически значимо выше в группе пациентов с СРБ ≥ 40 мг/мл, $p = 0,003$. Полученная информация позволяет в рутинной клинической практике диагностировать процессы гипервоспаления при помощи СРБ, не отслеживая IL-6.

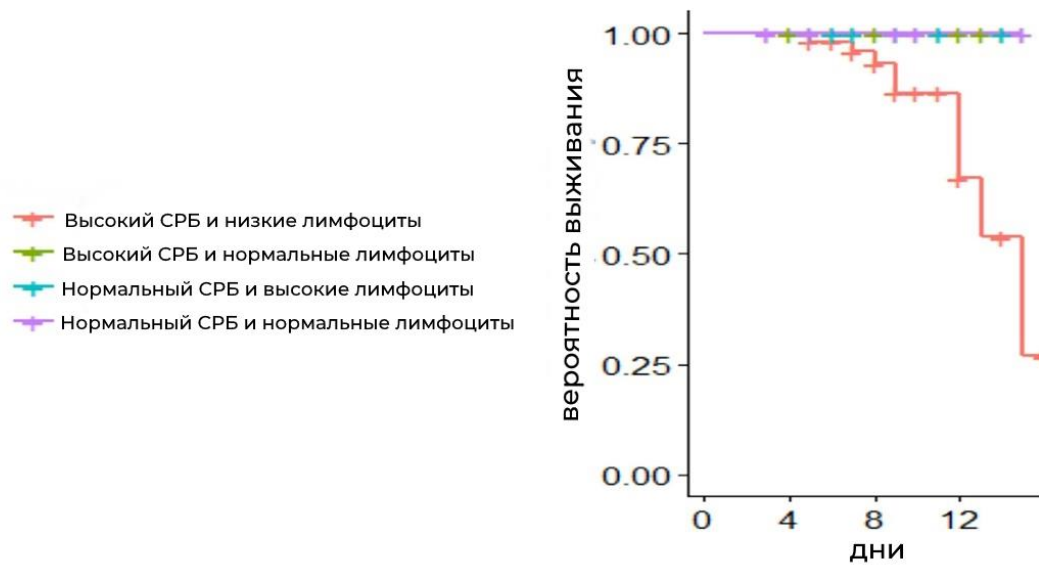


Рисунок 6 — Кривые выживаемости пациентов в соответствии с уровнем абсолютного количества лимфоцитов (выше или ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$) и СРБ (ниже или выше 30 мг/л) до инициации анти-IL-6R-терапии

В ходе первичного анализа когорты из 89 человек было сделано два предположения, которые были важны для дальнейшего продолжения исследований. Во-первых, для пациентов с НКИ, которым требовалась ИВЛ, одной блокады IL-6R было недостаточно, и как тяжелым пациентам им были необходимы другие методы интенсивной терапии. Во-вторых, СРБ более 30 мг/мл и лимфопения меньше $1 \times 10^9/\text{л}$ — предикторы неблагоприятного исхода. Также было отмечено, но статистической значимости не получено, что возраст старше 70 лет может рассматриваться как отдельный фактор риска неблагоприятного прогноза течения коронавирусной инфекции. Соответственно, на основе полученных на первом этапе работы прогностических клинико-лабораторных параметров исследуемой группы, была проанализирована когорта из 182 пациентов и оценена эффективность применения блокаторов IL-6R при среднетяжелой и тяжелой форме COVID-19 у пациентов разных возрастных групп.

3.2. Эффективность применения ингибиторов IL-6R при среднетяжелой и тяжелой форме COVID-19 в зависимости от возраста пациентов

Во 2-ю группу было включено 182 пациента с пневмонией, вызванной НКИ со среднетяжелой и тяжелой формами у пациентов разных возрастных групп, на основе

прогностических неблагоприятных клинико-лабораторных параметров. Больные были распределены на 3 возрастные подгруппы — до 50 лет (1-я группа), 50–70 лет (2-я группа), старше 70 лет (3-я группа). Клинико-демографические характеристики 2-й группы представлены в Таблице 12.

Таблица 12 — Характеристики пациентов исследуемых групп, *n* (%)

Характеристика	1-я группа До 50 лет	2-я группа 50–70 лет	3-я группа Старше 70 лет	<i>p</i>
Число пациентов	5 (30)	104 (57)	24 (23)	
Пол				
М	37 (68)	63 (61)	9 (46)	нет
Ж	17 (32)	41 (39)	15 (54)	нет
КТ при поступлении				
1	4 (7)	1 (1)	2 (8)	нет
2	21 (39)	55 (53)	11 (46)	
3	25 (47)	43 (41)	9 (37)	
4	4 (7)	5 (5)	2 (1)	
NEWS2, баллы	3 (2–5)	4 (2–5)	5 (3–6)	$p_{2-3} = 0,01$
ИВЛ, <i>n</i> (%)	5 (9)	7 (7)	5 (21)	$p_{2-3} = 0,04$
День болезни (введение ТЦЗ)	8 (6–10)	9 (7–11)	8 (7–11)	нет
Сатурация кислородом, %	93 (92–95)	92 (90–94)	91 (92–95)	$p_{1-3} = 0,01$
Температура тела, °С	38,8 (38–39)	38,3 (38–39)	38 (37,5–38,7)	$p_{1-2} = 0,02$
Лимфопения при поступлении $<1 \times 10^9/\text{л}$	26 (48)	54 (52)	20 (71)	$p_{1-3} = 0,07$ (тенденция)
СРБ при поступлении, мг/л	71 (42–143)	99 (64–171)	103 (54–174)	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,03$

Тяжесть состояния пациентов по шкале NEWS2 в группе старше 70 лет оказалась статистически значимо более высокой по сравнению с таковой в остальных возрастных группах; сатурация кислородом была ниже у больных 3-й группы по сравнению с 1-й; уровень СРБ – выше в 3-й группе по сравнению с 1-й. В возрастной группе старше 70 лет доля пациентов на ИВЛ оказалась статистически значимо выше по сравнению с больными 50–70 лет. Было сделано предположение, что в группе больных старше 70 лет тяжесть состояния в первую очередь основывалась на наличии неблагоприятного преморбидного фона, а не на результатах КТ легких. У лиц с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 часто наблюдались сопутствующие хронические заболевания, связанные с постоянно высоким уровнем IL-6 ($n = 51$): гипертония — у

38 (74,5%) больных, прочие сердечно-сосудистые заболевания — у 26 (51%), рак — у 10 (20%), хроническая почечная недостаточность — у 10 (20%), при этом наличие высокого исходного уровня IL-6 способствовало и усугубляло развитие «ЦШ».

На Рисунке 7 представлена динамика тяжести состояния пациентов до и после введения ТЦЗ в трех возрастных группах по шкале NEWS2.



Рисунок 7 — Динамика тяжести состояния по NEWS2 до и после терапии ТЦЗ у пациентов трех возрастных групп

На Рисунке 8 представлены колебания уровня лимфоцитов в точках контроля. У пациентов старше 70 лет статистически значимо как до, так и после терапии ТЦЗ отмечался более низкий уровень лимфоцитов по сравнению с больными остальных возрастных групп. При этом статистически значимого повышения лимфоцитов после терапии ТЦЗ удалось добиться только у лиц возрастной группы до 50 лет.

На Рисунке 9 отражены изменения неспецифического маркера воспаления — уровня СРБ в контрольных точках до и после введения ТЦЗ.

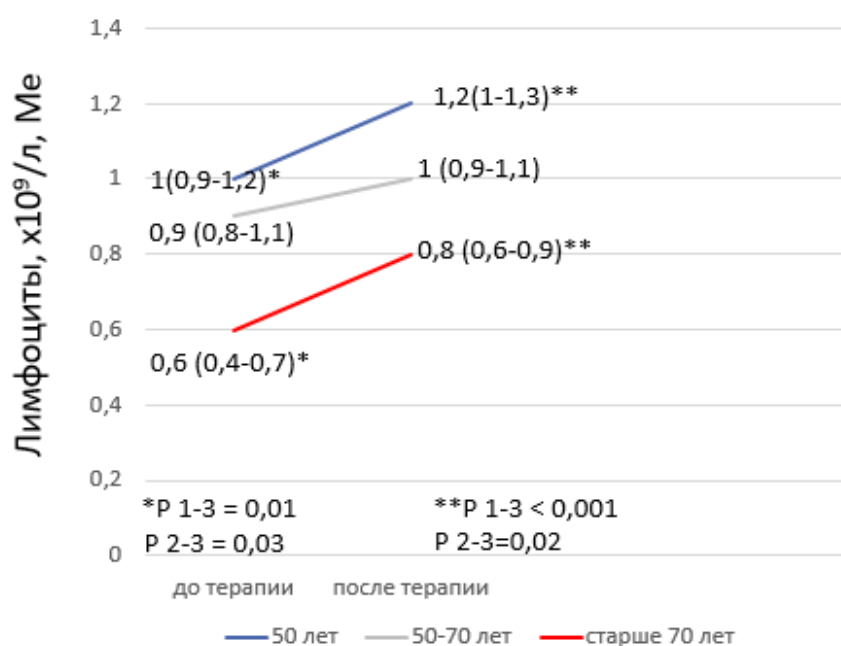


Рисунок 8 —Динамика лимфоцитов до и после терапии ТЦЗ у пациентов трех возрастных групп

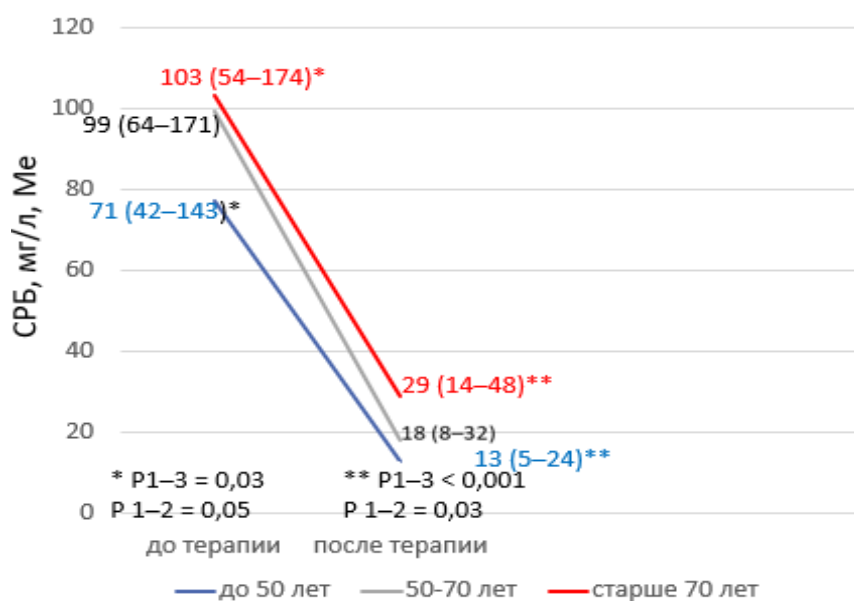


Рисунок 9 —Динамика СРБ до и после терапии ТЦЗ у пациентов трех возрастных групп

Статистически значимого снижения уровня СРБ после патогенетической терапии удалось добиться во всех возрастных группах. По сравнению с устойчивым к введению ТЦЗ уровнем лимфопении, показатель СРБ был более чувствителен к таргетной противовоспалительной терапии.

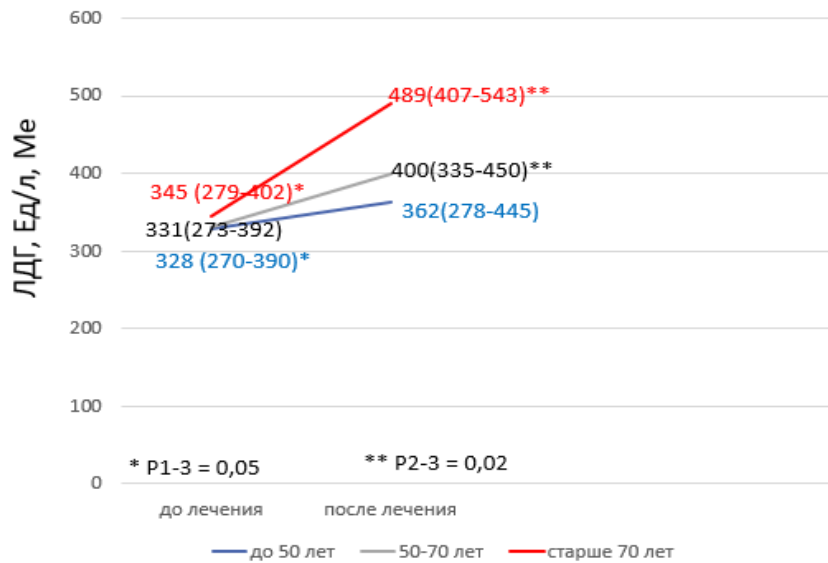


Рисунок 10 — Динамика ЛДГ до и после лечения ТЦЗ у пациентов трех групп

У пациентов моложе 50 лет отмечен математически значимо более низкий уровень ЛДГ после терапии ТЦЗ по сравнению с таковым в группе старше 70 лет. У лиц 50–70 лет, а также старше 70 лет уровень ЛДГ после терапии ТЦЗ статистически значимо повысился. Эти данные косвенно могут свидетельствовать о более тяжелом повреждении тканей в старших возрастных группах (Рисунок 10).

На Рисунке 11 представлены данные по уровню острофазного показателя воспаления — фибриногена. Статистически значимые различия между возрастными группами по уровню фибриногена до и после терапии ТЦЗ не определены, при этом в группах пациентов 50–70 лет и моложе 50 лет удалось добиться математически значимого снижения уровня фибриногена после терапии ТЦЗ.

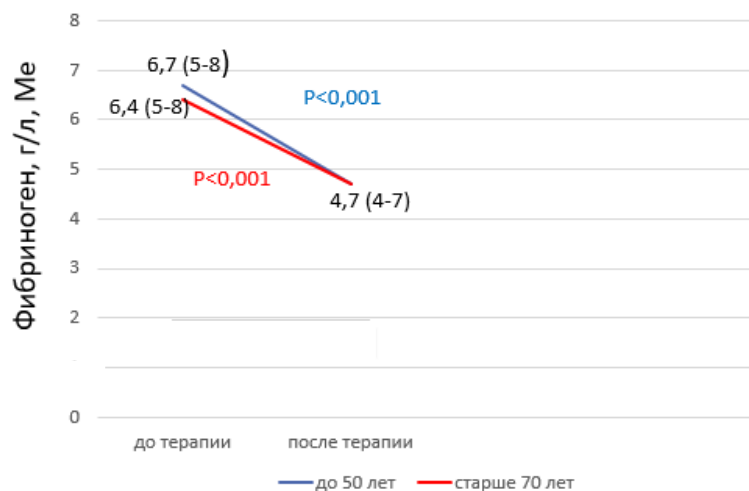


Рисунок 11 — Динамика фибриногена до и после терапии ТЦЗ у пациентов трех возрастных групп

Таким образом, пациенты старше 70 лет являются наиболее отягощенными по тяжести течения и прогнозу заболевания.

Далее был предпринят анализ характеристик пациентов в зависимости от исходов заболевания. На Рисунке 12 представлена структура смертности в каждой из возрастных групп.

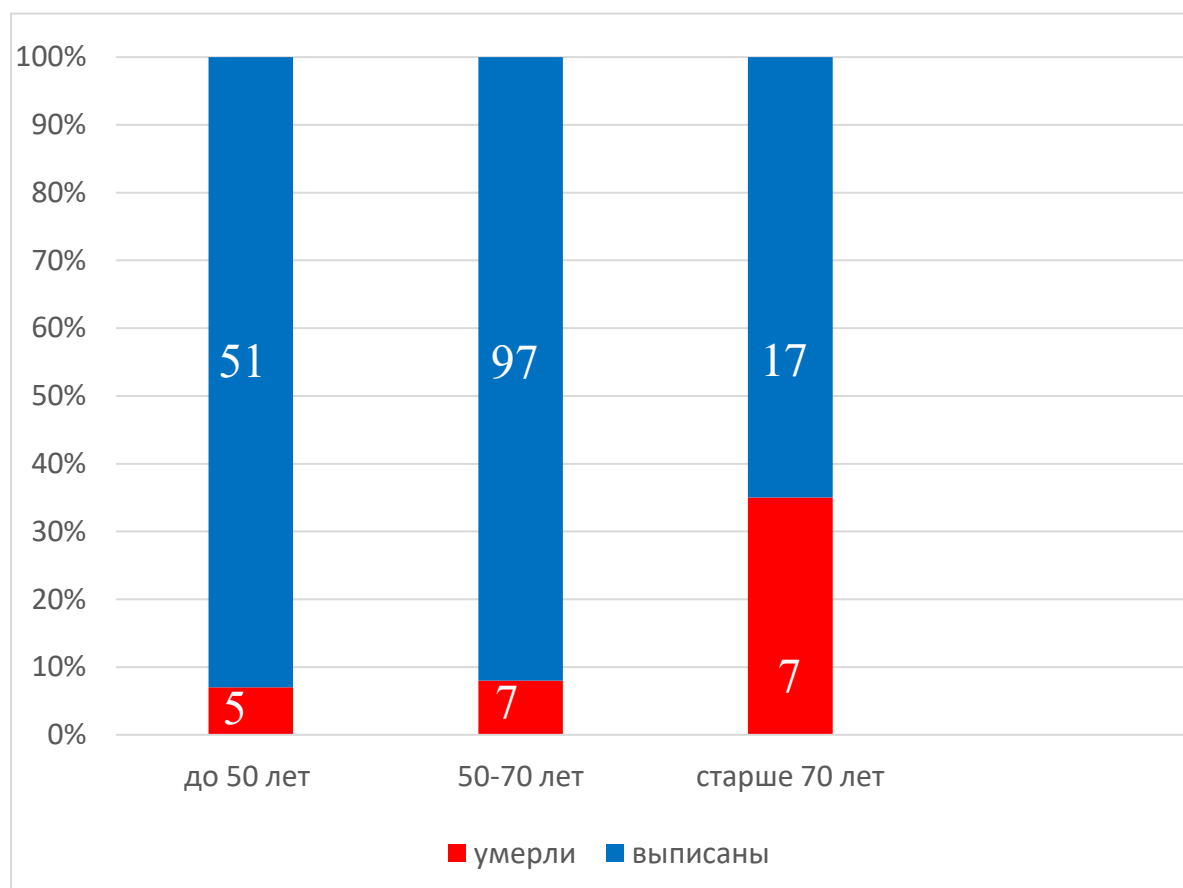


Рисунок 12 — Доля умерших и выписанных пациентов трех возрастных групп

Исходы по группам:

до 50 лет: умерли — 3 (из них 2 – на ИВЛ); выписаны — 51;

50–70 лет: умерли — 7 (из них 5 – на ИВЛ); выписаны — 97;

старше 70 лет: умерли — 7 (из них 5 – на ИВЛ); выписаны — 17.

В группе пациентов старше 70 лет отмечен статистически значимо более высокий уровень смертности ($p < 0,001$) по сравнению с остальными возрастными группами.

Предикторы летального исхода приведены в Таблице 13. У умерших отмечалась тенденция к повышению тяжести состояния по шкале NEWS2, уровню ЛДГ и СРБ после введения ТЦЗ, также было отмечено статистически значимо низкое абсолютное число лимфоцитов.

Таблица 13 — Предикторы неблагоприятного исхода в общей возрастной группе

Признак	Умерли, $n = 25$	Выписаны, $n = 157$	p
Возраст, годы	68 (52–82)	56 (49–62)	0,01
Сатурация % до ТЦЗ	91 (88–95)	93 (91–95)	недостовверны
I-IV стадии по исходным данным КТ	3 (2–4)	2 (2–3)	0,01
IL-6 до назначения ТЦЗ, мг/мл	85(50–129)	41(16–59)	0,04
Оценка по шкале NEWS2, баллы			
До назначения ТЦЗ	5(4–8)	4 (2–5)	0,02
После назначения ТЦЗ	6(4–9)	2 (1–3)	<0,001
Уровень лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$			
До назначения ТЦЗ	0,65 (0,475–0,725)	0,9(0,7–1,3)	0,01
После назначения ТЦЗ	0,55 (0,3–0,93)	1,1(0,8–1,5)	<0,001
Уровень СРБ, мг/л			
До назначения ТЦЗ	105(54–187)	88(36–143)	Недостовверны
После назначения ТЦЗ	51(15–96)	16(6–30)	0,002
Уровень ЛДГ, Ед/л			
До назначения ТЦЗ	427 (357–471)	322 (268–387)	0,02
После назначения ТЦЗ	553 (501–600)	370 (281–452)	<0,001
Уровень фибриногена, г/л			
До назначения ТЦЗ	6 (5–8)	7 (5–7)	Недостовверны
После назначения ТЦЗ	5 (4–7)	5 (4–6)	Недостовверны

На Рисунке 13 отмечены кривые выживаемости на основании данных абсолютного числа лимфоцитов и уровня СРБ в зависимости от дня заболевания. По представленным данным видно, что наиболее высокая доля умерших наблюдается при комбинации лимфопении и повышенного СРБ; наилучший прогноз отмечен у больных с лимфопенией $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и уровнем СРБ ≥ 30 мг/л; среднее положение занимает кривая с низкими цифрами СРБ и лимфоцитов.

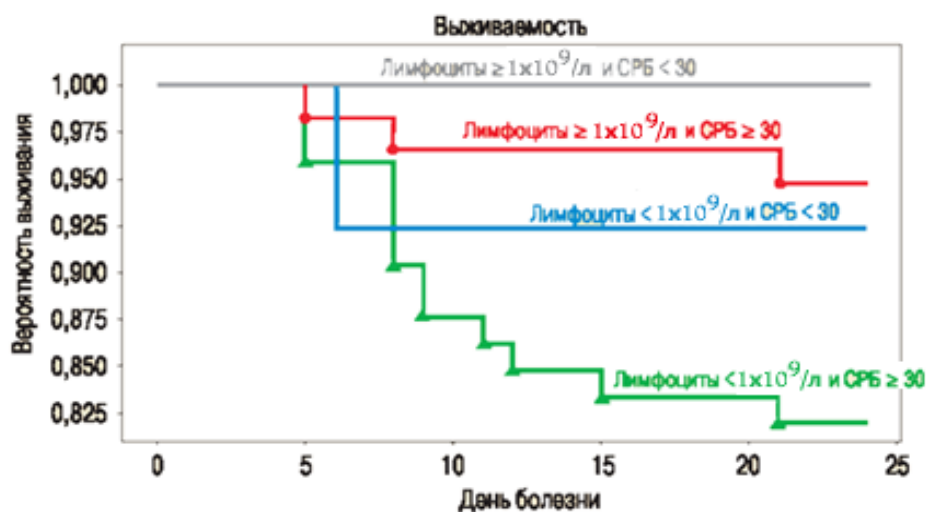


Рисунок 13 — Кривые выживаемости пациентов в группах с различными показателями абсолютного числа лимфоцитов и уровня СРБ в зависимости от дня заболевания

Терапия ТЦЗ оказалась эффективной у пациентов всех возрастных групп (до 50 лет, 50–70 лет, старше 70 лет), при этом в группе больных до 50 лет после анти-IL-6R терапии удалось добиться большей клинической эффективности по сравнению с другими возрастными группами. У пациентов старше 70 лет отмечена самая низкая клиническая эффективность терапии ТЦЗ как по степени тяжести состояния, так и на основании лабораторных показателей и отмечен самый высокий показатель смертности. При этом у лиц с неблагоприятным исходом патогенетическая терапия не влияла на улучшение клинических симптомов и лабораторных показателей.

В результате данного этапа исследования были определены основные предикторы смертности пациентов с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2: старший возраст, объем повреждения легочной ткани по исходным данным КТ, высокий уровень IL-6. Течение инфекции усугубляло наличие хронических сопутствующих заболеваний. Состояние пациентов в случаях с летальным исходом оставалось тяжелым по клиническим и лабораторным показателям (по шкале NEWS2) как до, так и после введения ТЦЗ. В связи с этим встал вопрос об индивидуальном фенотипическом подходе к назначению ГИБТ блокаторами IL-6R в лечении SARS-CoV-2.

3.3. Параметры для инициации терапии моноклональными антителами к IL-6R

На данном этапе в исследуемую когорту включено 190 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, госпитализированных с начала марта по конец мая 2020 года. Пациентам с клиническими проявлениями нарастания дыхательной недостаточности и лабораторными маркерами выраженного острого воспаления в дополнение к актуальной версии СТ назначалась анти-IL-6R-терапия. В исследуемой когорте 89 человек получали ТЦЗ, а 101 пациент — САР.

Основным критерием выбора биологического препарата являлась доступность препаратов: пациенты получали ТЦЗ в более раннем периоде пандемии (март-апрель 2020 года) в сравнении с САР (апрель-май 2020 года). Соответственно были сформированы 4 группы пациентов: 1-я группа — терапия САР 200 мг (81 человек), 2-я группа — терапия САР 400 мг (20 человек), 3-я группа — терапия ТЦЗ в дозе 400 мг и менее (72 человека), 4 группа — терапия ТЦЗ в дозе свыше 400 до 800 мг (17 человек). Группы формировались с учетом сроков применения анти-IL-6R-терапии. Режимы дозирования использовались для анализа тяжести течения COVID-19.

Полиморбидность оценивалась в каждой группе и в общей когорте пациентов. Кроме того, сравнивались объединенные группы пациентов получавших САР (101 человек) и ТЦЗ (89

человек), объединенная группа САР анализировалась по спектру коморбидных состояний как предикторов летальности.

Дополнительно проанализирована отдельная категория пациентов, у кого при поступлении зарегистрировано снижение лимфоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и повышение уровня СРБ выше 50 мг/л, в сравнении с группой пациентов с СРБ менее 50 мг/л и уровнем лимфоцитов выше $1 \times 10^9/\text{л}$. В группу больных с СРБ менее 50 мг/л и лимфоцитами более $1 \times 10^9/\text{л}$ вошли 59 человек, а СРБ более 50 мг/л и лимфоцитами менее $1 \times 10^9/\text{л}$ — 43 человека.

В Таблице 14 приведены сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР 200 мг vs 400 мг.

Таблица 14 — Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР 200 мг vs 400 мг; n (%)

Признак	САР 200 мг ($n = 81$)	САР 400 мг ($n = 20$)	p
Ожирение			0,05
—	57 (70%)	8 (40%)	
1	10 (12%)	3 (15%)	
2	10 (12%)	6 (30%)	
3	4 (6%)	3 (15%)	
Возраст	57 (48,5–64)	51 (43,5–58)	0,06
NEWS2 до ГИБТ	2 (2–4)	2 (1–3)	0,05
NEWS2 день 1 после ГИБТ	2 (0,8–4)	5 (1–6)	0,02
NEWS2 день 3 после ГИБТ	2 (1–3)	5 (2–5)	0,07
NEWS2 день 4 после ГИБТ	3 (2–5)	5 (3–6)	0,01
Сатурация	94 (91–95)	92 (88–94)	0,03
Лимфоциты после ГИБТ, $\times 10^9/\text{л}$	1 (0,6–1,3)	1,25 (1–1,5)	0,02
ЛДГ до ГИБТ	311 (252–404)	426 (326–532)	0,03
ЛДГ после ГИБТ	365 (290–430)	514,5 (406–954)	<0,001

Во 2-й группе показатель ЛДГ был статистически значимо выше как перед, так и после (48 часов) инъекции САР. После назначения САР уровень ЛДГ продолжал повышаться в обеих группах, «запаздывая» за клинической картиной.

Поскольку ТЦЗ и САР вводились в разные сроки с целью приостановления развития гипервоспалительной реакции, а именно — САР в более ранние сроки до развития «неуправляемого каскада», а ТЦЗ назначался в более поздние сроки и более тяжелому контингенту больных, при ретроспективном анализе этих групп пациентов, появилась возможность оценить оптимальное «окно» назначения анти-IL-6R-терапии.

В Таблице 15 приведены сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР vs ТЦЗ. До введения блокатора IL-6R пациенты группы САР в сравнении с пациентами группы

ТЦЗ имели показатели по шкале NEWS2 меньше. В дальнейшем, после применения ГИБТ положительный эффект был отмечен в обеих группах и статистически значимо не отличался.

Таблица 15 — Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР vs ТЦЗ, *n* (%)

Признак	САР (<i>n</i> = 101)	ТЦЗ (<i>n</i> = 89)	<i>p</i>
День госпитализации	2 (2–3)	3 (2–4)	0,08
NEWS2 до ГИБТ	3,5 (2–5)	5 (4–6)	<0,001
Сатурация	93 (91–95)	92 (90–94)	0,03
Д-димер	344,5 (270–482,5)	245 (142–480)	0,03
Температура	38 (37,4–38,5)	38,5 (37,6–39)	0,015
Д-димер >1000	33 (40%)	5 (18%)	0,035
ИВЛ	11 (11%)	17 (19%)	0,09
Нарастание СРБ	45 (63%)	43 (83%)	0,019
Лихорадка	101 (97%)	79 (89%)	0,02
Снижение сатурации	48 (70%)	78 (88%)	0,005
КТ на момент ГИБТ			0,07
КТ-0	1 (1%)	1 (1%)	
КТ-1	9 (9%)	3 (3%)	
КТ-2	44 (42%)	40 (45%)	
КТ-3	47 (45%)	34 (38%)	
КТ-4	3 (3%)	11 (13%)	

При сравнении групп 1 и 3 (САР 200 мг, ТЦЗ 400 мг и ниже) прослеживается та же тенденция более тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов, получавших ТЦЗ (Таблица 16). При этом уровень IL-6 как лабораторного маркера тяжести воспаления у пациентов, получивших ТЦЗ, был в 1,5 раза выше при поступлении в сравнении с группой пациентов, получивших САР.

При сравнении групп 2 и 4 различия между стратегиями назначения блокаторов IL-6R прослеживаются больше всего (Таблица 17). Пациенты, получавшие высокие дозы ТЦЗ, чаще находились на ИВЛ. Терапия высокими дозами блокаторов IL-6R назначалась пациентам, получавшим САР на 2-й день госпитализации и на 8-й день болезни, в сравнении с пациентами, получившими ТЦЗ. Отсроченное применение блокатора рецепторов IL-6 в группе 4 демонстрирует нам разницу подходов: в начале эпидемии высокие дозы ингибиторов IL-6R «давались» пациентам в тяжелом и крайне тяжелом состоянии и на более длительном течении заболевания (как следствие — в более поздние сроки по дням госпитализации и болезни), а по прошествии времени высокие дозы анти-IL-6R назначались пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания, но в качестве «упреждающей меры». Поскольку наиболее часто гипервоспалительный синдром развивается на 7–9 день от начала заболевания, поэтому его блокирование в начальный период «шторма» не позволяет воспалительным маркерам (ферритин, СРБ, провоспалительные цитокины) достигнуть крайне высоких цифр и реализовать

максимальный повреждающий потенциал. Соответственно, оптимальным «терапевтическим окном» для блокаторов IL-6R следует считать 7–8 день болезни.

Таблица 16 — Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР (200мг) vs ТЦЗ (400мг и ниже), *n* (%)

Признак	САР 200 мг (<i>n</i> = 81)	ТЦЗ 400 мг и ниже (<i>n</i> = 72)	<i>p</i>
NEWS2 до ГИБТ	3 (2–5)	5 (4–6)	<0,001
Сатурация	94 (91–95)	92 (90–94)	0,005
Фибриноген	6,6 (5,1–7,8)	6 (5,2– 6,7)	<0,001
IL-6	29 (18–56)	49 (28–94)	<0,001
ИВЛ	7 (9%)	14 (18%)	0,09
СРБ нарастание	34 (63%)	39 (83%)	0,025
Лихорадка	79 (98%)	71 (90%)	0,045
Снижение сатурации	36 (44%)	68 (86%)	<0,001

Таблица 17 — Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР (400мг) vs ТЦЗ (свыше 400 мг до 800 мг), *n* (%)

Признак	САР 400мг (<i>n</i> = 20)	ТЦЗ свыше 400 мг — 800 мг (<i>n</i> = 17)	<i>p</i>
День госпитализации	2 (2–3)	4 (1–5)	0,02
День болезни	8 (6–11)	10 (8–12)	0,06
NEWS2 до ГИБТ	5 (3–6)	6 (5–9)	0,04
ИВЛ	2 (11%)	8 (40%)	0,015
КТ			0,09
1	2 (10%)	0 (0%)	
2	7 (37%)	6 (35%)	
3	10 (53%)	7 (41%)	
4	0 (0%)	4 (24%)	
Снижение сатурации, %	9 (45%)	16 (94%)	0,005

Эти данные подтверждают правомерность предположения, что назначение больших доз блокаторов IL-6R пациентам с высоким риском возникновения негативного прогноза в качестве «превентивной меры» для предотвращения развития «ЦШ» является на сегодняшний день оптимальным подходом к ГИБТ при пневмонии COVID-19. При этом, учитывая данные об эффективности блокаторов IL-6R, полученные на первых этапах данного исследования, не исключают применение анти-IL-6R-терапии на поздних сроках госпитализации при тяжелом инфекционном процессе.

При рассмотрении предикторов летальности в общей группе пациентов полученные ранее результаты подтвердились (Таблица 18). Больные с летальным исходом были старше, имели сопутствующие заболевания, картина КТ при поступлении была статистически значимо хуже. При анализе случаев летального исхода показано, что анти-IL-6R-терапия проводилась позже.

Таблица 18 — Предикторы неблагоприятного исхода в общей группе получивших анти-IL-6R-терапию

Признак	Смерть (26)	Выписаны (164)	<i>p</i>
Возраст	58 (52–75)	54 (47–60)	0,022
День госпитализации	3,5 (2–5)	2 (2–3)	0,015
NEWS2	5 (3–6)	2 (1–3)	0,001
Лимфоциты после 2–3 дня	0,685 (0,325–0,9)	1,1 (0,8–1,4)	<0,001
СРБ до ГИБТ мг/л	165 (75–264)	86 (38–153)	0,009
СРБ после ГИБТ 2–3 дня, мг/л	52 (28–104)	16 (7–30)	<0,001
СРБ более 30 мг/л	20 (100%)	62 (75%)	0,014
ИВЛ	14 (70%)	2 (2%)	<0,001
Лихорадка	16 (80%)	80 (98%)	0,03
КТ при поступлении			<0,001
1	0 (0%)	9 (11%)	
2	2 (11%)	36 (45%)	
3	12 (63%)	34 (43%)	
4	5 (26%)	1 (1%)	
КТ перед исходом			<0,001
1	1	2	
2	3	19	
3	2	36	
4	10	1	
Снижение сатурации	16 (80%)	32 (39%)	0,004

В Таблице 19 проведено сравнение пациентов, у которых СРБ < 50 мг/л, лимфоциты >1×10⁹/л, с группой пациентов признаками гипервоспаления — СРБ >50 мг/л, лимфоциты <1×10⁹/л. В группе с лимфопенией менее 1×10⁹/л и высоким СРБ статистически значимо чаще встречались мужчины, наблюдалась тенденция большей тяжести по шкале NEWS2 как до, так и после анти-IL-6R терапии.

Таблица 19 — Сравнение параметров СРБ <50 мг/л+лимфоциты > 1×10⁹/л vs СРБ >50мг/л+лимфоциты < 1×10⁹/л у пациентов с терапией анти-IL-6R

Признак	СРБ <50 мг/л Лимфоциты >1×10 ⁹ /л	СРБ >50 мг/л Лимфоциты <1×10 ⁹ /л	<i>p</i>
Возраст, лет	58 (47–58)	60 (53–66)	0,007
NEWS2 до ГИБТ, баллы	3 (2–4)	4 (2–5)	0,08
NEWS2 день 2 после ГИБТ, баллы	2 (0–4)	3 (2–4)	0,06
Лимфоциты до ГИБТ, 10 ⁹ /л	1,2 (1–1,525)	0,6 (0,5–0,8)	<0,001
Лимфоциты после ГИБТ, 10 ⁹ /л	1,1 (0,825–1,4)	1,0 (0,5–1,2)	<0,001
СРБ до САР мг/л	48 (30–117)	135 (83–208)	0,025
СРБ после САР мг/л	13 (6–29)	29 (20–80)	<0,001

Продолжение Таблицы 19

Признак	СРБ <50 мг/л Лимфоциты >1×10 ⁹ /л	СРБ >50 мг/л Лимфоциты <1×10 ⁹ /л	<i>p</i>
IL-6 пг/мл	33 (18–67)	69 (51–70)	<0,001
Фибриноген после, г/л	5 (4–5)	5 (4–7)	0,005
Пол			
женщины	30 (51%)	13 (30%)	0,04
мужчины	29 (49%)	30 (70%)	
Лимфопения	16 (26%)	42 (98%)	<0,001

На Рисунках 14, 15, 16 представлены кривые выживаемости (КВ) Каплана–Майера в зависимости от значений «пограничных» диагностических маркеров воспаления синдрома «ЦШ»: СРБ, абсолютного числа лимфоцитов и ЛДГ. Данные графиков наглядно представляют обоснованность пороговых значений для прогноза жизнеугрожающих состояний у госпитализированных пациентов с COVID-19. На Рисунке 14 КВ наиболее негативна при сочетанном изменении обоих параметров (СРБ более 50 мг/л, а лимфоциты менее 1×10⁹/л). В реальной клинической практике мониторинг количественной оценки уровня СРБ и лимфоцитов поможет дальнейшему принятию решений по лечению и логистическому планированию.

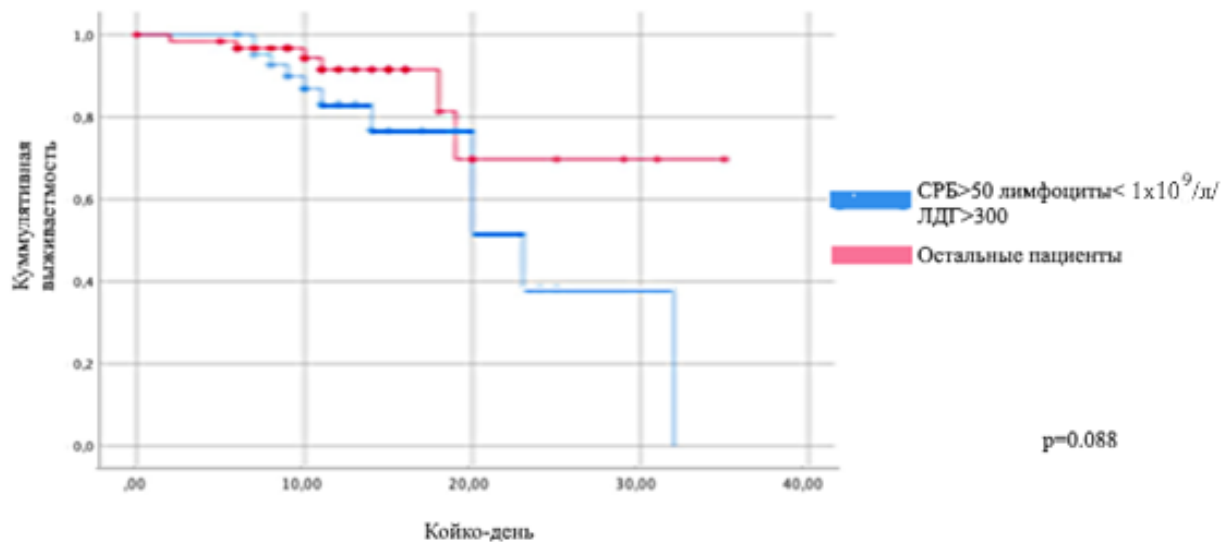


Рисунок 14 — Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ, лимфоциты, ЛДГ)

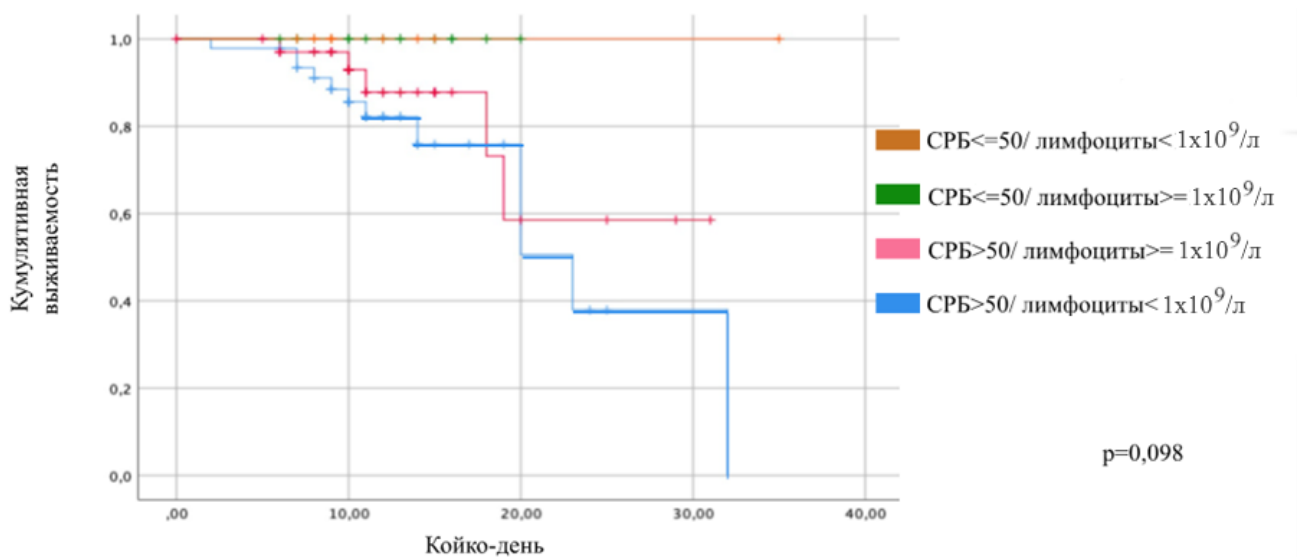


Рисунок 15 — Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ \leq 50 мг/л, лимфоциты \geq 1×10^9 /л)

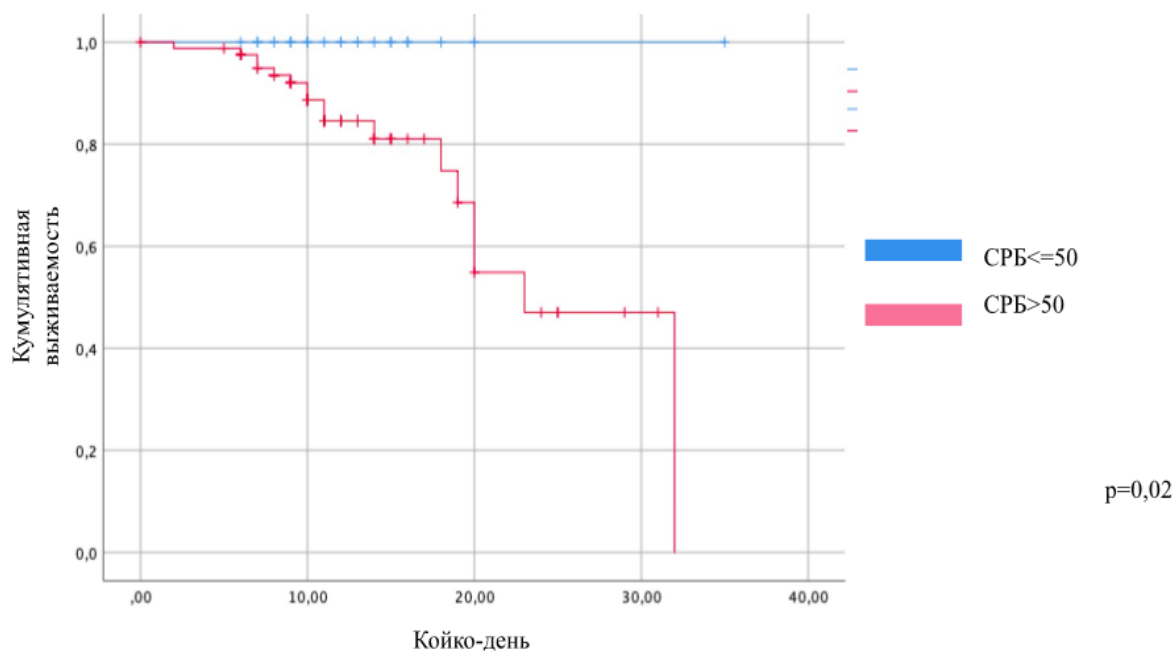


Рисунок 16 — Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ $>$ / $<$ 50 мг/л)

На рисунке 17 отражена частота встречаемости сопутствующих заболеваний объединенной группы пациентов ($n = 190$) данного этапа исследования. Выявлено сочетание трех сопутствующих заболеваний — у 12% пациентов, двух — у 35% пациентов. Наиболее частое сочетание: ССЗ+СД — 11,2%, ССЗ+ХБП — 4,6%, ССЗ+ожирение — 3,6%, ССЗ+СД+ожирение — 2%, ССЗ+ожирение+ХБП — 2%.

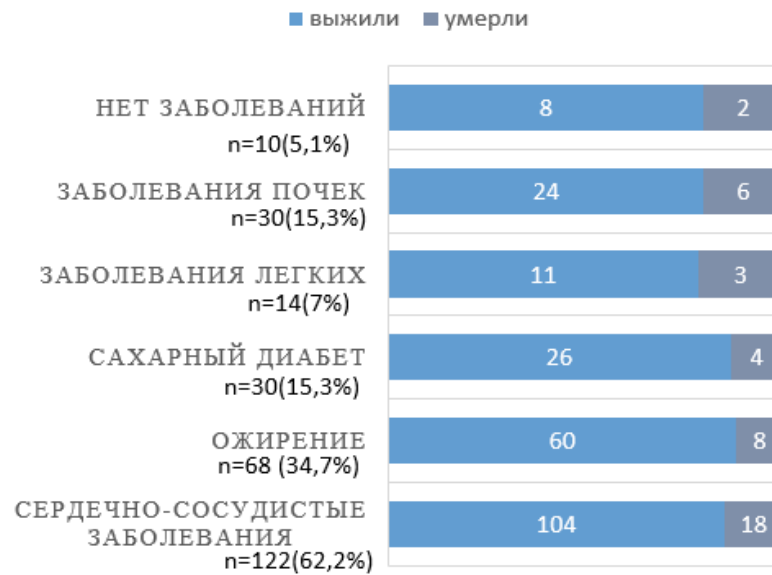


Рисунок 17 — Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов, получивших анти-IL-6R-терапию, n = 190. *Примечание:* среди заболеваний почек преобладала хроническая почечная недостаточность, среди заболеваний легких — хроническая обструктивная болезнь легких

Для анализа коморбидных состояний и летальных исходов были объединены группы пациентов, получивших САР (n = 101). Выбор когорты был определен ранними сроками применения блокатора IL-6R, не позднее 2-го дня госпитализации. У данных пациентов летальные исходы наблюдались исключительно при наличии сопутствующих заболеваний (Рисунок 18).

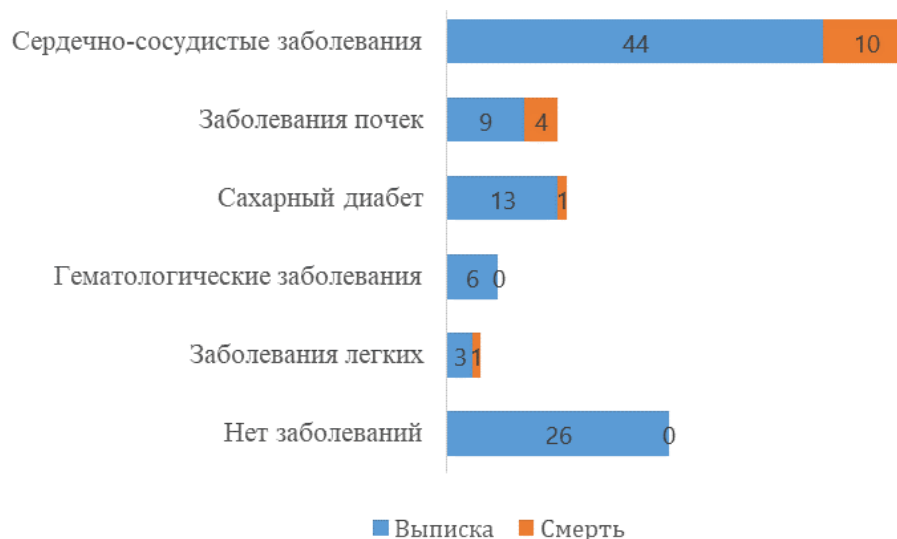


Рисунок 18 — Доля летальных исходов/коморбидных состояний у пациентов, получивших анти-IL-6R-терапию

Таким образом, компиляция полученной информации позволяет определить оптимальные сроки («окно возможностей») применения блокаторов IL-6R у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, в реальной клинической практике на 7–9 день от начала болезни, а при невозможности определить день заболевания на 1–2 день госпитализации. Кроме того, сформулирован фенотип пациента с негативным прогнозом исхода: пациент мужского пола, старше 50 лет с отягощенным преморбидным фоном (одним или группой хронических заболеваний), особенно с ССЗ, ожирением и/или с хронической почечной патологией. Кроме фенотипических особенностей, предрасполагающих к негативному прогнозу, необходимо учитывать: объем поражения легких КТ-3–4, низкую сатурацию (менее 92%), которая сохраняется после применения ГИБТ, изменение лабораторных анализов крови, соответствующее международным диагностическим критериям «ЦШ», лимфопению менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и уровень СРБ выше 50 мг/л. Согласно данным, полученным в разделе 3.1, при мониторинге основными информативными критериями инициации ГИБТ являются ранние предикторы неблагоприятного исхода: сочетание лимфопении менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и повышенного уровня СРБ >30 мг/л.

Следующий этап исследования был посвящен изучению дополнительных лабораторных показателей и маркеров воспаления для оптимизации алгоритмов терапии блокаторами IL-6R.

3.4. Прогностическое значение лабораторных показателей фенотипирования лимфоцитов и шкалы sHIS

На данном этапе исследования в когорту включено 179 пациентов с пневмонией, вызванной НКИ. Ингибиторы IL-6R назначали в 1-й день госпитализации, при необходимости с повторным введением через 24 часа. Первая группа (33 человека) в дополнение к стандартной терапии получали ТЦЗ, проводилось фенотипирование лимфоцитов, а вторая группа из 146 пациентов, получавших ТЦЗ (94 пациента) и САР (52 пациента), тестировалась согласно прогностической шкале sHIS.

3.4.1. Прогностическое значение лабораторных показателей фенотипирования лимфоцитов

Основные демографические и клинико-лабораторные характеристики первой исследуемой когорты (33 пациента с COVID-19) обобщены в Таблице 20.

Таблица 20 — Клинико-демографические характеристики когорты 1 (фенотипирование лимфоцитов), $n = 33$.

Характеристика	Значение	p
Возраст, лет	57 (51–68)	нет
День болезни	9 (8,42 ± 2,39)	нет
Пол, n (%)		нет
Ж	14 (42%)	
М	19 (58%)	
КТ при поступлении, n (%)		нет
2	29 (88%)	
3	4 (12%)	
Сопутствующие заболевания, n (%)		нет
Сердечно-сосудистые заболевания	17 (52%)	
Сахарный диабет	7 (21%)	
Ожирение	15 (45%)	
Сатурация (1 день), %	95 (94–97)	$p = 0,001$
Сатурация (2 день)	96 (95–97)	
Сатурация (3 день)	96 (95–97)	
NEWS2 (1 день), баллы	2 (1–3)	$p = 0,001$
NEWS2 (2 день)	1 (0–3)	
NEWS2 (3 день)	1 (0–3)	
NEWS2 (5 день)	0 (0–2)	
Температура (1 день) °С	38,3 (37,7–38,8)	$p < 0,001$
Температура (2 день)	36,8 (36,7–37,1)	
Температура (3 день)	36,6 (36,5–36,7)	
Температура (5 день)	36,6 (36,5–36,6)	
Лимфоциты (1 день) $\times 10^9/\text{л}$	1 (0,9–1,3)	$p = 0,011$
Лимфоциты (2 день)	1 (0,9–1,3)	
Лимфоциты (3 день)	1,1 (0,7–1,4)	
Лимфоциты (5 день)	1,4 (1,05–1,9)	
СРБ (1 день), мг/л	51 (26–80)	$p < 0,001$
СРБ (2 день)	34,5 (22–94,4)	
СРБ (3 день)	16 (12–28)	
СРБ (5 день)	7 (4–10)	
Фибриноген (1 день), г/л	6,8 (5,9–8,6)	$p < 0,001$
Фибриноген (2 день)	5,4 (5,2–6,1)	
Фибриноген (3 день)	5,3 (4,1–6)	
Фибриноген (5 день)	3,7 (3,05–4)	
CD3+CD4 (1 день) $\times 10^9/\text{л}$	0,45 (0,35–0,57)	$p = 0,007$
CD3+CD4 (3 день) $\times 10^9/\text{л}$	0,42 (0,34–0,69)	
CD3+CD4 (5 день) $\times 10^9/\text{л}$	0,61 (0,46–0,93)	
CD3+CD8 (1 день) $\times 10^9/\text{л}$	0,22 (0,15–0,31)	$p = 0,025$
CD3+CD8 (3 день) $\times 10^9/\text{л}$	0,26 (0,14–0,38)	
CD3+CD8 (5 день) $\times 10^9/\text{л}$	0,33 (0,23–0,52)	

В группе 1 при лабораторном обследовании в день госпитализации определялась выраженная лимфопения, повышение уровня СРБ и фибриногена до лечения с нормализацией их к 5 дню госпитализации.

CD3+CD4+ (Т-хелперы) и CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) были статистически значимо снижены в день госпитализации, значения показателей достигали верхних границ нормы лишь к 5 дню госпитализации. Важно отметить, что по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена значения абсолютного количества лимфоцитов были с большой статистической значимостью связаны с субпопуляциями Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов с 1-го по 3-й день мониторинга (см. Таблицу 21, Рисунок 19).

Дополнительно оценивалась корреляция CD3+CD4+, CD3+CD8+ и ИРИ с днем болезни, возрастом, СРБ, абсолютным числом нейтрофилов, но результаты сравнения были статистически не значимы.

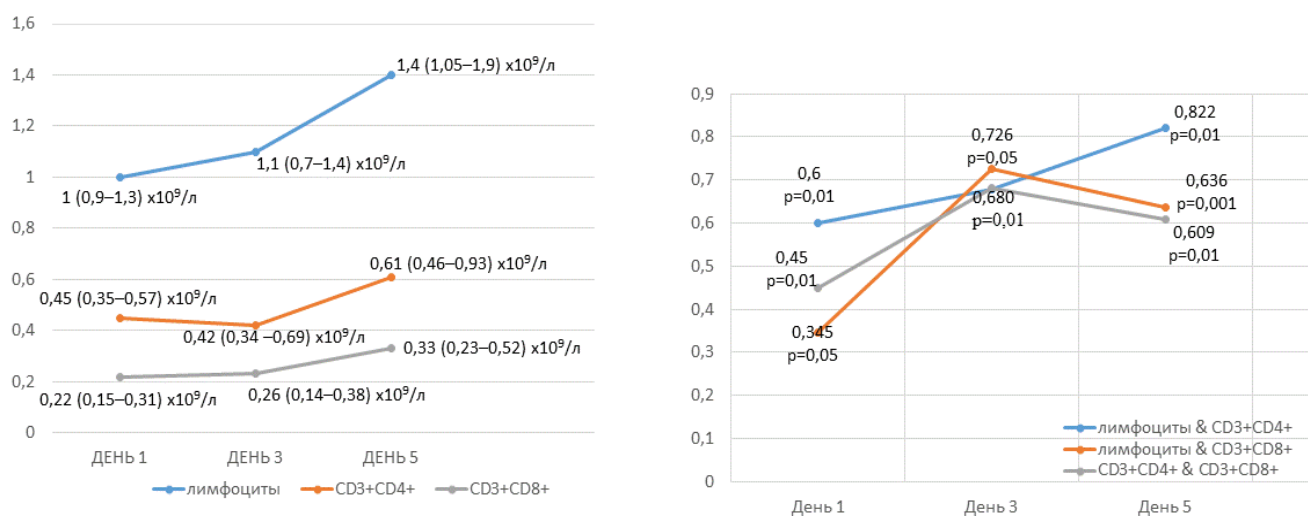


Рисунок 19 — слева: корреляция лимфоцитов, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ на 1, 3 и 5 дни госпитализации; справа: данные сравнения показателей фенотипирования лимфоцитов и абсолютного числа лимфоцитов, ранжирование по Спирмену, $n = 33$

Таким образом, в реальной клинической практике основными предикторами тяжести течения и одним из показаний для назначения препаратов — блокаторов IL-6R — остается лимфопения ниже $1 \times 10^9/\text{л}$, так как изучение иммунофенотипирования лимфоцитов, как предиктора тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований. При решении вопроса об оптимальных сроках применения блокаторов IL-6 не всегда можно

определить день болезни, и как можно раннее введение анти-IL-6R повышает эффективность лечения.

Таблица 21 — Данные сравнения показателей фенотипирования лимфоцитов и абсолютного числа лимфоцитов, ранжирование по Спирмену, $n = 33$

день	Корреляция лимфоциты и CD3+CD4+ или CD3+CD8+, абс	p
День 1	лимфоциты & CD3+CD4+ = 0,6	0,01
	лимфоциты & CD3+CD8+ = 0,345	0,05
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,45	0,01
День 3	лимфоциты & CD3+CD4+ = 0,678	0,01
	лимфоциты & CD3+CD8+ = 0,726	0,001
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,680	0,01
День 5	лимфоциты & CD3+CD4+ = 0,822	0,01
	лимфоциты & CD3+CD8+ = 0,636	0,001
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,609	0,01

3.4.2. Прогностическое значение шкалы sHIS

Характеристики второй когорты представлены ранее в Таблице 5. Пациенты этой группы были несколько старше по сравнению с первой группой, медиана возраста составила 62 года (51–73), в этой группе преобладали женщины. Спектр сопутствующих заболеваний отличался от пациентов первой когорты.

При анализе результатов по шкале sHIS было выяснено, что при поступлении в 1-й день госпитализации практически 100% пациентов не нуждались в кислородной поддержке. Однако в дальнейшем прослеживалась связь индекса шкалы sHIS с потребностью в кислороде (O_2). При $sHIS \geq 2$ начинала расти потребность в O_2 вне зависимости от дня госпитализации (Рисунок 20; Таблица 22). Особенно эта тенденция прослеживалась на 3 и 5 дни госпитализации ($p < 0,001$): чем выше было значение балла шкалы sHIS, тем выше потребление O_2 .

Следующий блок исследования был посвящен поиску наличия связи уровня смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 от баллов шкалы sHIS. На основании данных, представленных в Таблице 23 видно, что показатель смертности в процентах нарастает, начиная со значения sHIS, равного 2 баллам в любой из дней госпитализации.

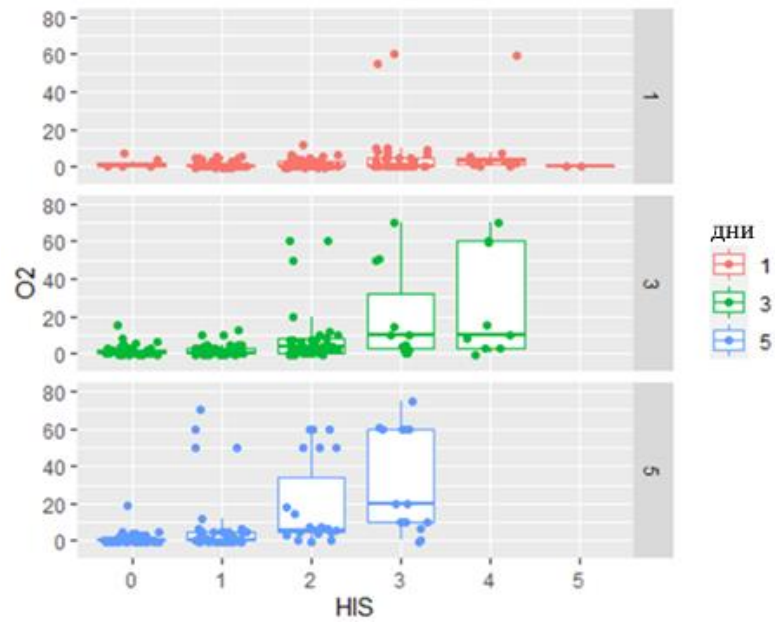
Рисунок 20 — Зависимость сHIS и потребности в O_2 (л)

Таблица 22 — Зависимость значения индекса сHIS от потребности в кислороде

сHIS, баллы	0	1	2	3	4	5	<i>p</i>
O_2 л/мин, день 1	0 (0–2)	0(0–0)	0 (0–3)	0 (0–5)	3 (1–3)	0 (0–0)	0,043
O_2 л/мин, день 3	0(0–2)	0(0–3)	3 (0–6,2)	4,5 (1,5–10,0)	5,5 (3,0–9,5)	–	<0,001
O_2 л/мин, день 5	0(0–0)	0 (0–5)	6 (5–34)	20(10–60)	–	–	<0,001

Таблица 23 — Зависимость значения смертности от сHIS, баллы, $n = 146$

День сHIS, баллы		Выжили, n (%)	Умерли, n (%)	<i>p</i>
сHIS день 1	0	6 (5,4%)	0 (0,0)	0,003
	1	41 (36,9%)	4 (11,4%)	
	2	35 (31,5)	14 (40,0)	
	3	23 (20,7)	11 (31,4)	
	4	4 (3,6)	6 (17,1)	
	5	2 (1,8)	0 (0,0)	
сHIS день 3	0	39 (35,1)	3 (8,6)	<0,001
	1	38 (34,2)	8 (22,9)	
	2	24 (21,6)	13 (37,1)	
	3	7 (6,3)	4 (11,4)	
	4	3 (2,7)	7 (20,0)	
сHIS день 5	0	59 (53,2)	2 (5,7)	<0,001
	1	39 (35,1)	7 (20,0)	
	2	8 (7,2)	16 (45,7)	
	3	5 (4,5)	10 (28,6)	

На Рисунке 21 построен график зависимости баллов шкалы sHIS в первый день госпитализации у выживших и умерших. В случае летальных исходов уже в первый день и последующие дни в ранние сроки госпитализации зафиксированы более высокие значения шкалы sHIS. Показатель смертности нарастал в первый день госпитализации при значениях sHIS равных 2–4 баллам, на 6–8 день госпитализации приходился наиболее высокий уровень смертности.

На Рисунке 22 построен график зависимости количества выживших и умерших от значения медианы шкалы sHIS в первый день госпитализации. Большинство летальных исходов отмечалось при значениях sHIS (в первый день госпитализации) 2 и более баллов. Наоборот, в группе выживших пациентов показатель медианы sHIS в первый день госпитализации в большинстве случаев не превышал 2 балла. Полученная информация дополнительно подтверждается данными Таблицы 24.

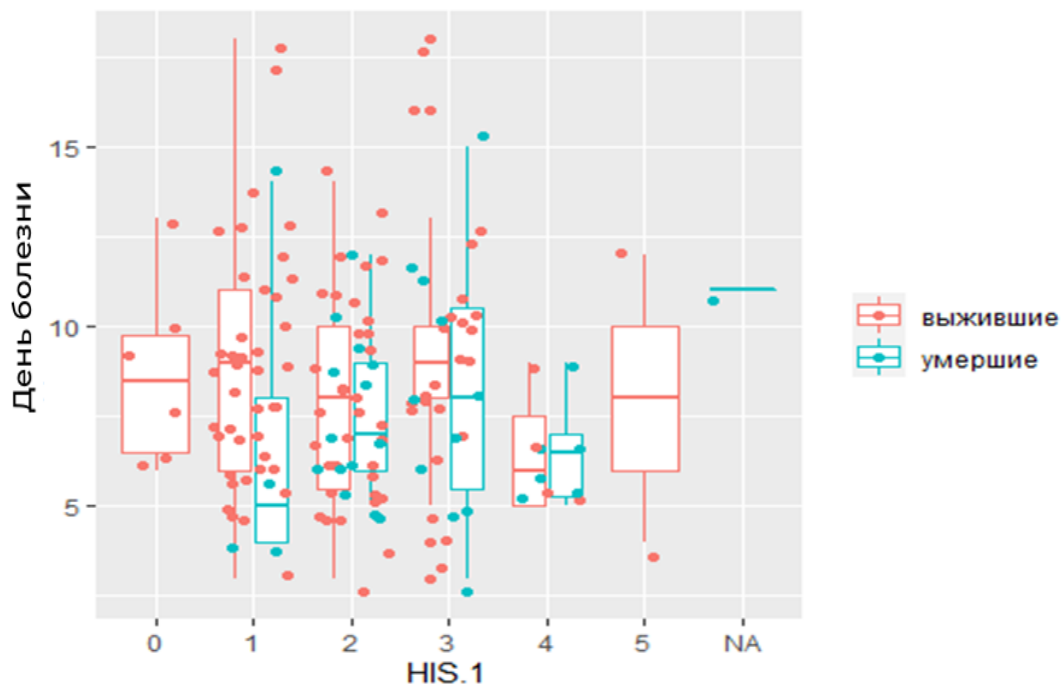


Рисунок 21 — График зависимости значений баллов sHIS в 1 день госпитализации у выживших и у умерших

В процессе исследования, с учетом полученных данных, решено было использовать статистический метод соотношения шансов, который позволяет сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного исхода. Результатом применения соотношения шансов является не только определение статистической значимости связи между фактором и исходом, но и ее количественная оценка. В этой модели ежедневные значения шкалы sHIS были включены в

качестве зависящей от времени порядковой переменной с уровнями 0, 1 и 2 или более (упрощенно для всех значений шкалы, чтобы унифицировать модель). В подсчет не были включены конфаундеры. Был оценен коэффициент «отношение шансов» — OR (odds ratio). Для рассчитанного OR был определен 95% доверительный интервал (95% ДИ, confidence interval — CI), то есть OR и 95% CI — для значения cHIS соответственно каждому переходному состоянию.

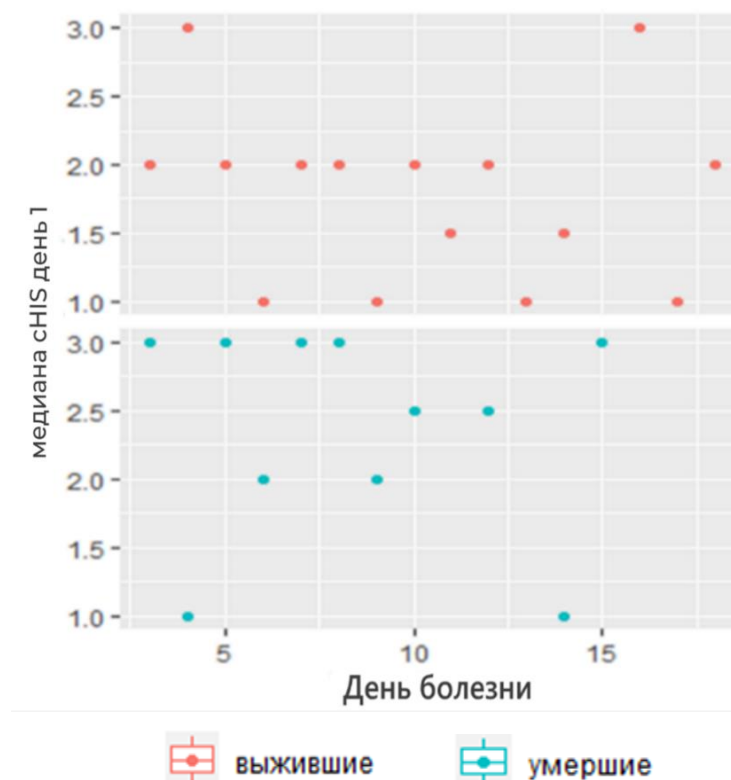


Рисунок 22 — Зависимость количества выживших и умерших от значения медианы cHIS в первый день госпитализации

Таблица 24 — Сравнение показателей cHIS среди выживших и умерших пациентов, $n = 146$

	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)	p
cHIS			
≤ 2 балла	82 (73,9)	18 (51,4)	0,021
> 2 балла	29 (26,1)	17 (48,6)	
cHIS день 1, балл	2 (1–3)	2 (2–3)	<0,001
День болезни	8 (6–10)	7 (5–9)	0,05

Схематичные графики на Рисунках 23, 24, 25 показывают влияние изменения значения cHIS на выживаемость в зависимости от первых дней госпитализации: 2, 3, 5, cHIS день 1, cHIS день 3,

cHIS день 5, соответственно (чем больше балл cHIS, тем больше значение OR, тем выше шанс летального исхода).

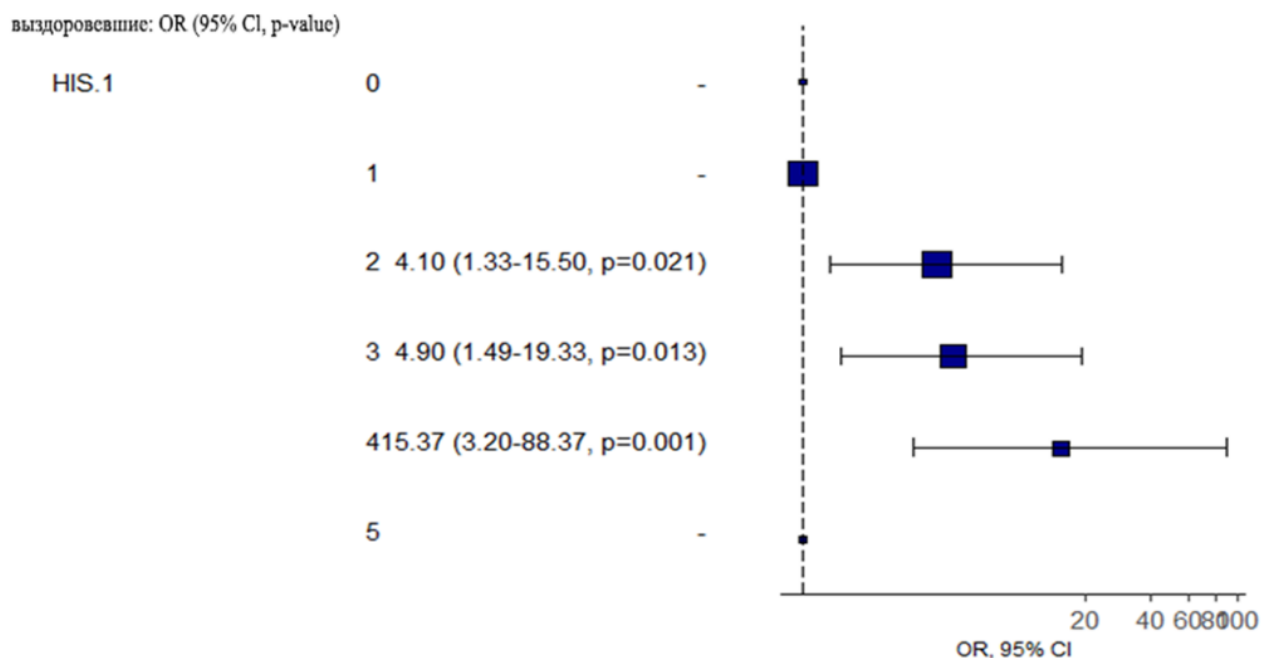


Рисунок 23 — Влияние изменения значения cHIS на выживаемость в первый день госпитализации

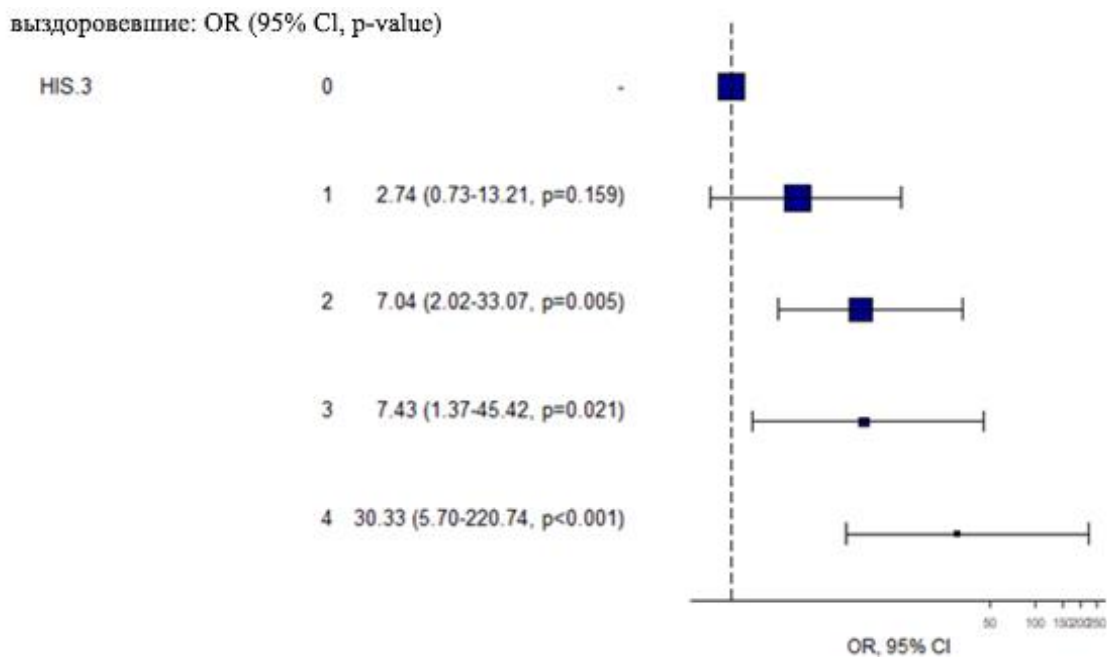


Рисунок 24 — Влияние изменения значения cHIS на выживаемость на третий день госпитализации

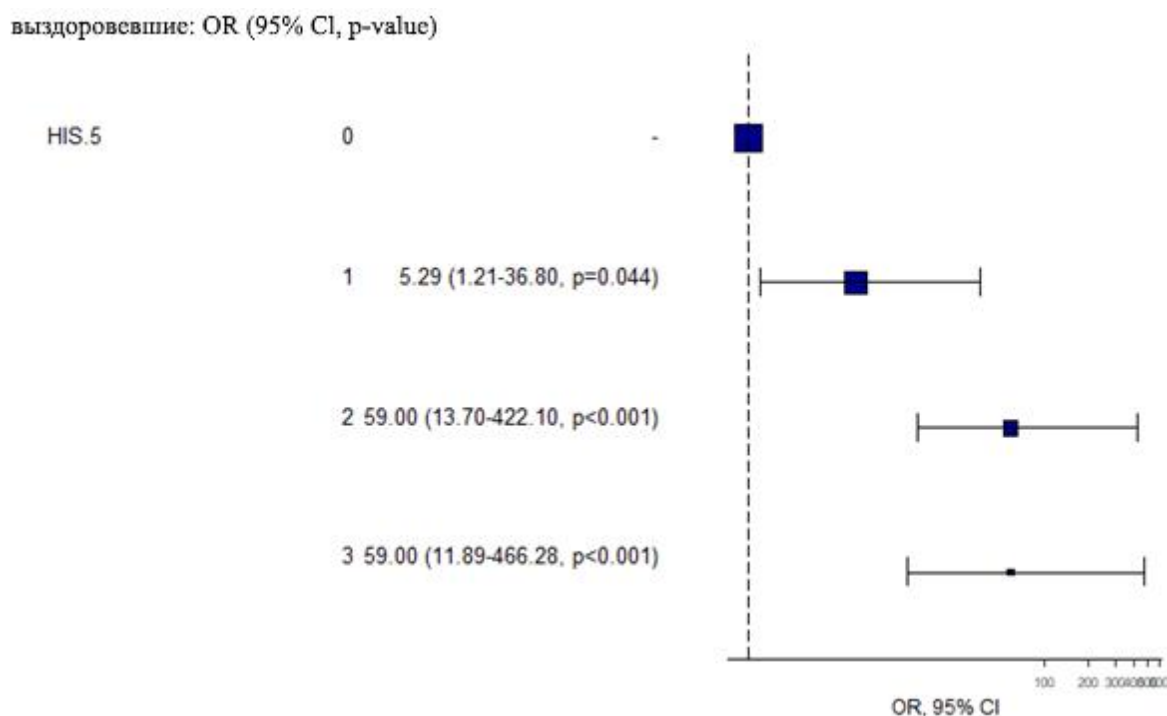


Рисунок 25 — Влияние изменения значения сHIS на выживаемость на пятый день госпитализации

Из методов предсказательной аналитики был использован метод «дерева решений» (decision tree). В результате получилось построить схемы (Рисунок 26) для сHIS день 3 и сHIS день 5, так как для сHIS день 1 дерево решений выглядит как корневое значение 0,24 (100%) — независимо от значения сHIS день 1 вероятность смертности равна 0,24.

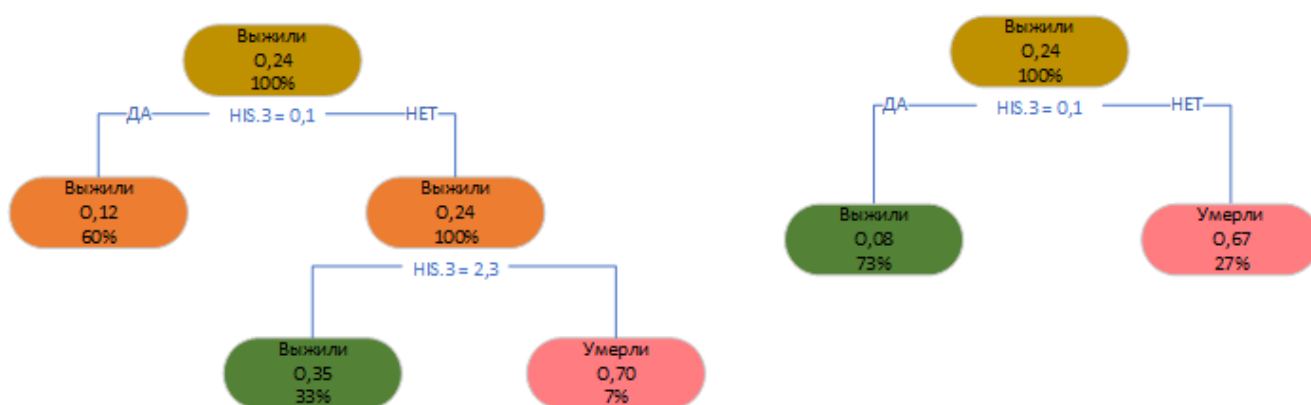


Рисунок 26 — Дерево решений в зависимости от значения сHIS на третий и пятый день госпитализации

Внедрение в реальную клиническую практику шкалы сHIS предусматривает расширенный алгоритм первичного обследования пациента в день госпитализации и способствует ранней

диагностике уже развивающегося гипервоспаления. В связи с трудоемкостью проведения оценки cHIS, данное обследование может проводиться один раз, преимущественно в первые сутки госпитализации, повтор возможен на 3 сутки для коррекции терапии. Прогноз с помощью cHIS логически возможен только в первые три дня госпитализации, так как теряется смысл прогноза эффективности анти-IL-6R-терапии в дальнейшем. Критерием для усиления и пересмотра терапии является показатель cHIS ≥ 2 баллов в первые сутки госпитализации.

Поскольку на всех этапах исследования блокаторы IL-6 применялись на фоне актуальной для периода пандемии СТ, на следующем этапе была оценена эффективность ГИБТ в различных терапевтических комбинация, включая гипериммунную плазму реконвалесцентоv (CovRec) инфекции COVID-19.

3.5. Эффективность различных терапевтических комбинаций: патогенетической (анти-IL-6R), стандартной и специфической противовирусной иммунотерапии при COVID-19

В период с 1 мая по 1 сентября 2020 года пациентам с подтвержденной COVID-19, которые получали СТ в соответствии с действовавшей версией ВМР, дополнительно применялись патогенетическая (ТЦЗ) и специфическая противовирусная иммунотерапия (плазма CovRec) в различных сочетаниях. Ретроспективно были проанализированы 557 случаев с доказанной SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией.

Комбинированную терапию плазмой CovRec и ТЦЗ получали 136 пациентов, 147 больных получали только специфическую противовирусную иммунотерапию, патогенетическую терапию назначили 92 пациентам, а 182 больных СТ без назначения ТЦЗ и/или CovRec. Медианный титр вируснейтрализующих антител (ВНА) плазмы CovRec составлял 1:80 (IQR 1:40–1:160).

Демографические характеристики пациентов представлены в Таблице 6. Распределение пациентов по полу было сопоставимым, однако выявлены статистически значимые межгрупповые различия в возрасте пациентов (при дисперсионном анализе). Существенных различий в распределении сопутствующих заболеваний и исходной тяжести COVID-19 не обнаружили.

В общей когорте из 544 пациентов (15 пациентов из первичной когорты были переведены в другие стационары) смертность составила 111 (20,4%). На Рисунке 27 представлена сравнение показателей смертности в исследуемых когортах. Из анализа исключены данные пациентов, которые переведены в другой стационар: 2 пациента, получавших CovRec и тоцилизумаб, 3

пациента из группы монотерапии CovRes, 1 больной из группы тоцилизумаба и 9 пациентов из группы стандартной терапии.

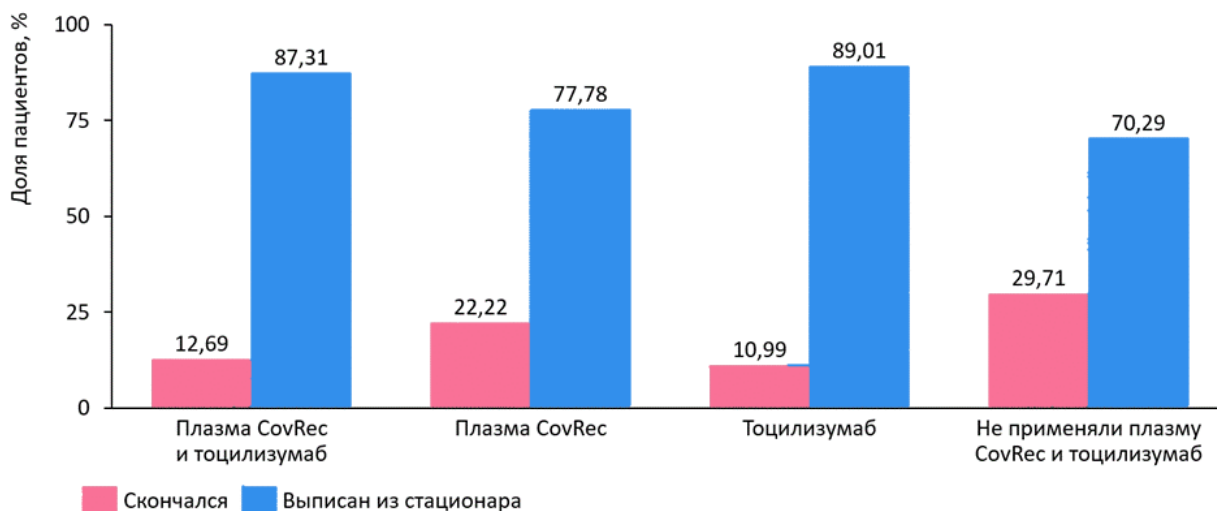


Рисунок 27 — Распределение исходов в зависимости от проводимой терапии

При сравнении распределения исходов заболевания в исследуемых группах выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,001$ при использовании критерия χ^2), обусловленные существенно более высокой смертностью в группе пациентов, получавших только СТ ($p < 0,01$ при сравнении с другими группами). Наиболее низкий уровень смертности отмечен в группе пациентов, получивших патогенетическую терапию в моноварианте или комбинацию патогенетической и специфической противовирусной иммунотерапии. Таким образом, применение ТЦЗ на фоне СТ приводило к наиболее значительному снижению смертности больных COVID-19.

В группе патогенетической терапии отмечена наименьшая продолжительность госпитализации. На фоне применения специфической противовирусной иммунотерапии и анти П-6R средняя длительность госпитализации составляла $18,09 \pm 11,76$ дней, при использовании плазмы CovRes — $17,67 \pm 12,24$ дня, среди пациентов, получавших ТЦЗ, — $17,27 \pm 11,53$ дня, у больных, которые не получали ТЦЗ и/или плазму CovRes длительность пребывания в стационаре равнялась $14,13 \pm 7,5$ дней ($p = 0,004$ при межгрупповом сравнении с помощью критерия Краскелла–Уоллиса). В ОРИТ госпитализировали 69 пациентов, которые получали патогенетическую (ТЦЗ) в сочетании со специфической противовирусной иммунотерапией, 96 пациентов из группы специфической противовирусной иммунотерапии, 90 больных из группы патогенетической терапии и 178 пациентов, которые получали только СТ.

Средняя длительность пребывания в реанимации равнялась $6,45 \pm 9,11$ дней у больных, которым назначили анти-IL-6R-терапию и плазму CovRes, $6,33 \pm 11,22$ дня — у больных из группы плазмы CovRes, $2,18 \pm 4,59$ дня — у пациентов, которым назначили ТЦЗ, и $2,22 \pm 4,64$ дня — у пациентов, которые не получали CovRes или тоцилизумаб ($p < 0,001$ при межгрупповом сравнении с помощью критерия Краскелла–Уоллиса); стоит отметить наибольший процент летальных исходов (29,71%) в группе СТ, с этим и связан небольшой койко-день в этой группе.

Для пациентов, которые получали анти-IL-6R-терапию и плазму CovRes, продолжительность пребывания на ИВЛ составляла $4,33 \pm 5,7$ дней, для больных из группы плазмы CovRes — $4,76 \pm 9,09$ дней, среди пациентов из группы ТЦЗ — $0,92 \pm 2,85$ дней и $1,59 \pm 3,96$ дней для пациентов, которые не получали биологическую терапию и/или плазму CovRes ($p < 0,001$ при межгрупповом сравнении с помощью критерия Краскелла–Уоллиса).

Существенных различий в уровне ВНА, показателях клинического и биохимического анализов крови, оценках состояния по шкале NEWS2 у пациентов из исследуемых групп обнаружено не было. Динамика абсолютного количества лимфоцитов у пациентов разных групп терапии представлена на Рисунке 28. Венозные тромбозы (ВТЭО) зарегистрированы у 5 (3,7%) пациентов группы патогенетической и специфической противовирусной иммунотерапии, у 7 (4,76%) пациентов из группы плазмы CovRes, у 4 (4,35%) больных из группы ТЦЗ и у 22 (11,96%) пациентов группы СТ ($p = 0,009$ при межгрупповом сравнении с использованием критерия χ^2).

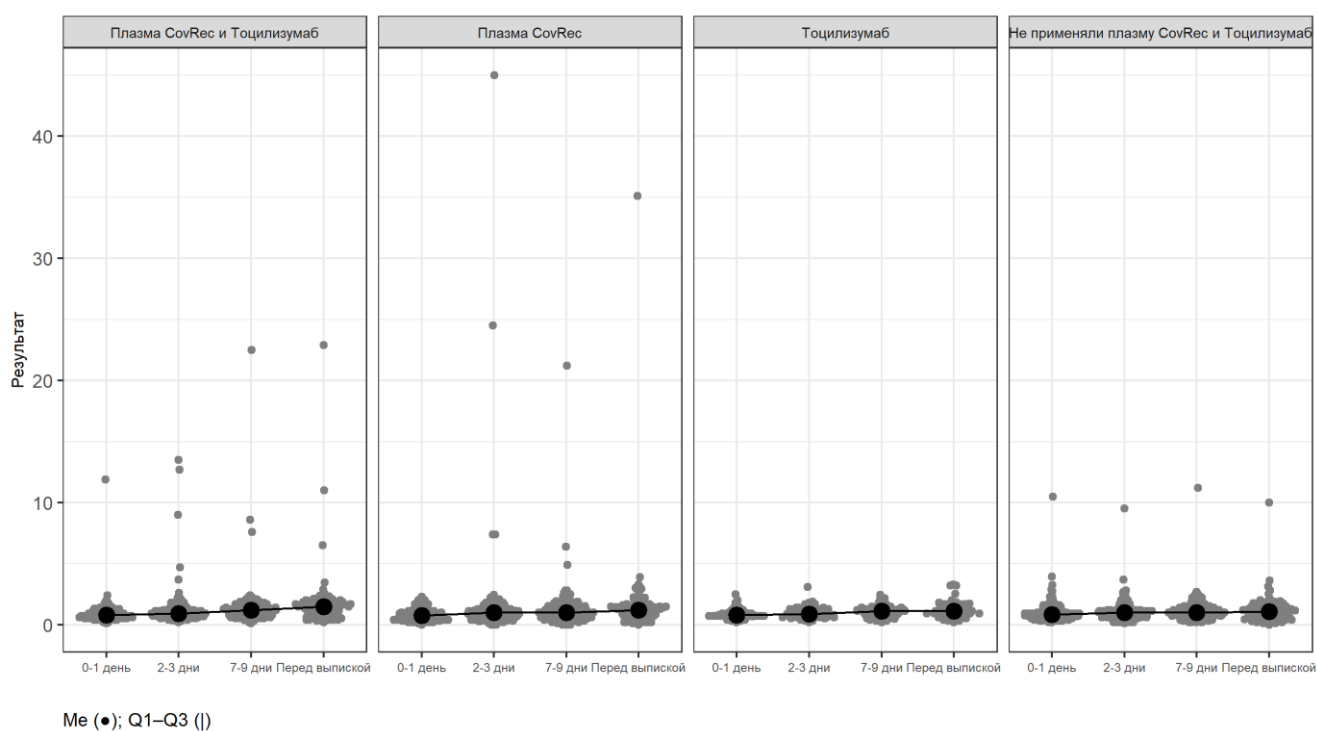


Рисунок 28 — Динамика абсолютного количества лимфоцитов

На Рисунке 29 отражены результаты анализа влияния клинико-демографических характеристик пациентов на риск смерти без рассмотрения динамики воспалительных маркеров с помощью определения коэффициента OR с ДИ. Наиболее существенным предиктором летального исхода оказался возраст более 60 лет (OR = 2,325 [95% ДИ: 1,34, 4,105]). Другими предикторами летального исхода были исходный балл по шкале NEWS (OR = 1,168 [95% ДИ: 1,063, 1,287]), наличие сопутствующих заболеваний (OR = 1,164 [95% ДИ: 0,6, 2,338]), длительность терапии плазмы CovRes до 10 дней (OR = 1,154 [95% ДИ: 0,48, 2,681]) и тяжесть заболевания КТ-4 (OR = 1,04 [95% ДИ: 0,113, 6,594]). Наименьшее OR для смерти получили среди пациентов с исходной тяжестью заболевания КТ-1 (OR = 0,038 [05% ДИ: 0,003, 0,309]), комбинация патогенетической и специфической противовирусной иммунотерапии независимо от длительности заболевания: для продолжительности менее 10 дней OR = 0,331 (95% ДИ: 0,081, 1,069), более 10 дней — OR = 0,282 (95% ДИ: 0,109, 0,669). Также предиктором меньшего риска смерти была монотерапия ТЦЗ (OR = 0,37 [95% ДИ: 0,153, 0,828]). Предикторы летального исхода когорты подтверждали данные, полученные на других этапах исследования: возраст старше 60, NEWS2 при поступлении больше 3 баллов, сопутствующие заболевания (ССЗ, заболевания легких и почек, СД и ожирение, комбинация нескольких заболеваний), исходно тяжесть по КТ 4.

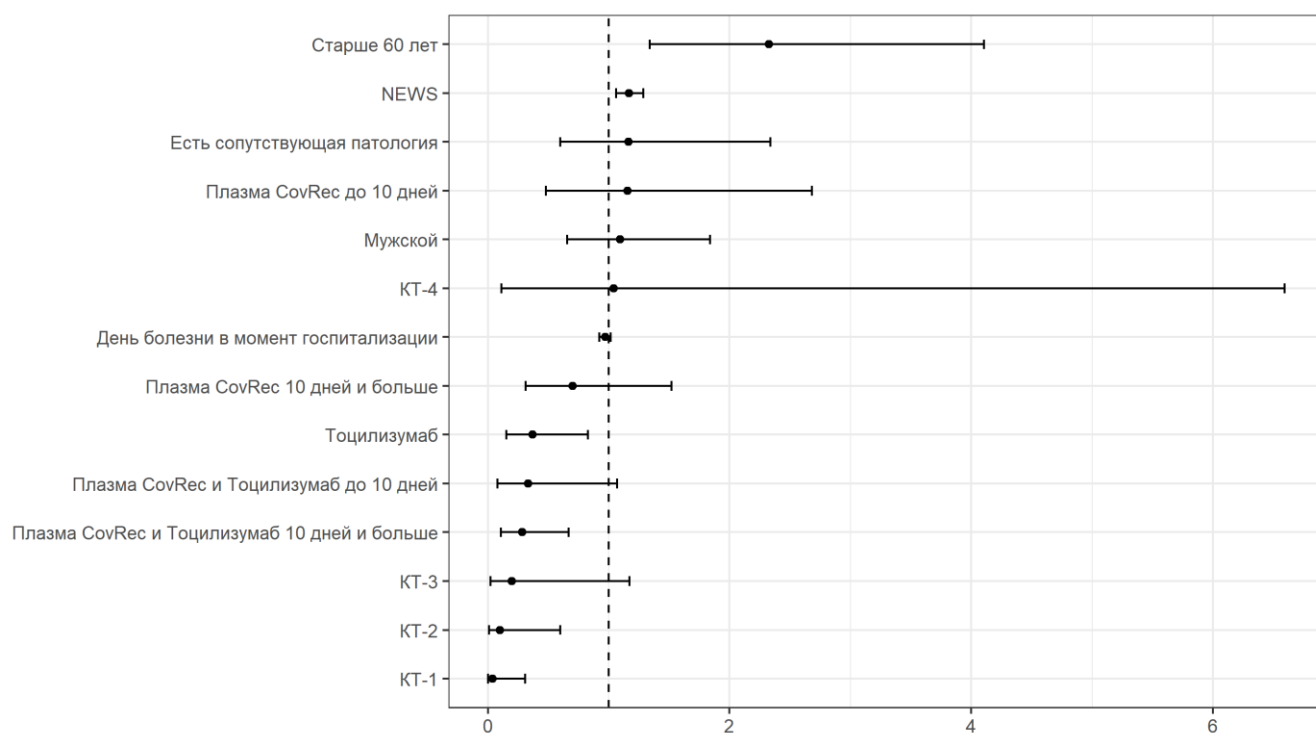


Рисунок 29 — Предикторы летального исхода COVID-19

Таким образом, на большой когорте 544 пациента ретроспективно, с учетом ограничений этого раздела исследования без учета дня заболевания и сроков применения ГИБТ и CovRes, а также оценки фазы течения инфекции по воспалительным маркерам, доказана эффективность применения блокатора IL-6R в сочетании со СТ.

Полученные ранее оптимальные сроки и критерии инициации применения блокаторов IL-6R зависят от свойств эпидемиологически доминантного циркулирующего штамма коронавируса. На следующем этапе исследования проводился сравнительный анализ применения патогенетической терапии при китайском и индийском штаммах SARS-CoV-2.

3.6. Эффективность применения блокаторов IL-6R при сравнении сценариев течения различных штаммов SARS-CoV-2 (дельта, ухань)

В анализ ретроспективно включено 340 пациентов с пневмонией, вызванной НКИ, с клинико-лабораторными признаками выраженного острого воспаления, а также клиническими проявлениями нарастания дыхательной недостаточности. Лечение и мониторинг пациентов осуществлялся в течение двух периодов: первый с преобладанием китайского штамма SARS-CoV-2 — В.1.1.1 (Wuhan) 01.04–31.06.2020 гг., второй с доминированием дельта штамма — В.1.617.2 (Delta) 01.07–30.11.2021 гг. Исследуемые две когорты пациентов сформированы соответственно этим временным интервалам: 1 группа — 194 человека (уханьский штамм), 2 группа — 146 больных (дельта-штамм). Все пациенты соответствовали критериям групп риска по тяжелому течению инфекции.

Общие клинико-демографические данные первой (уханьский штамм) и второй (дельта-штамм) когорт представлены в Таблицах 2 и 5 (Глава 2), соответственно. В Таблицах 25 и 26 представлены клинико-демографические характеристики для первой (уханьский штамм) и второй (дельта-штамм) когорт с ранжированием на выздоровевших и умерших пациентов.

Таблица 25 — Демографические характеристики группы уханьского штамма, с ранжированием на выздоровевших и умерших пациентов $n = 196$

Признак Всего	выжили $n = 167$ (85,2%)	умерли $n = 26$ (13,2%)	p
Пол			0,258
Мужчины	103 (61,7%)	13 (50%)	
Женщины	64 (38,3%)	13 (50%)	
СД	28 (16,8%)	4 (15,4%)	0,908

Продолжение Таблицы 25

Признак	выжили	умерли	p
Всего	n = 167 (85,2%)	n = 26 (13,2%)	
Ожирение	33 (19,8%)	7 (26,9%)	0,36
ГБ	83 (49,7%)	14 (53,8%)	0,595
Возраст	56 (46–61)	60,5 (49–74)	0,028
День болезни	9 (7–11)	9 (7–12)	0,531
Сатурация до	93 (90–95)	91,5 (85–96)	0,217
NEWS до	4 (2–5)	8 (5–9)	<0,001
Лимфоциты до	0,9 (0,6–1,2)*	0,7 (0,5–0,8)*	0,017
ЛДГ до	328 (261–439)	371 (298–443)	0,619
СРБ до	83 (36–146)**	163 (68–231)**	0,009
Фибриноген до	6,3 (5,2–7,6)	6,9 (5,5–7,8)	0,283
NEWS после	2 (1–4)	7 (4–9)	<0,001
Лимфоциты после	1,1 (0,7–1,4)* *p = 0,013	0,7 (0,4–0,95)* *p = 0,748	0,001
ЛДГ после	370 (236–346)	479 (407–981)	0,008
СРБ после	17 (7–30)** **p < 0,001	53 (18–102)** **p = 0,005	<0,001
Фибриноген после	4,8 (3,8–5,5)	6 (4,2–6,5)	0,161

Таблица 26 — Демографические характеристики группы дельта штамма, с ранжированием на выздоровевших и умерших пациентов n = 146

Признак	выжили	умерли	p
Всего	n = 110 (75,3%)	n = 36 (24,6%)	
Пол			0,63
Мужчины	41 (37,3%)	13 (36,1%)	
Женщины	69 (62,7%)	23 (63,9%)	
СД	47 (42,7%)	15 (41,7%)	0,794
Ожирение	44 (40%)	17 (47,2%)	0,251
ГБ	70 (63,6%)	21 (19%)	0,985
Возраст	59 (48,5–69,5)	72,5 (64,5–80,3)	<0,001
День болезни	8 (6–10)	7 (5–9)	0,139
Сатурация до	95 (94–97)	93 (89–95)	<0,001
NEWS до	2 (1–3)	3 (2–4)	<0,001
Лимфоциты до	1 (0,8–1,5)*	0,8 (0,6–1,1)*	0,027
ЛДГ до	294 (237–395)	342,5 (290–454)	0,03
СРБ до	45 (24,2–79,3)**	87 (36–129)**	0,005
Фибриноген до	6,7 (5,7–7,4)	6,7 (5,8–7,6)	0,543
NEWS после	1 (0–2)	3 (2–4)	<0,001
Лимфоциты после	0,9 (0,7–1,2)* *p = 0,117	0,6 (0,4–0,9)* *p = 0,008	<0,001
ЛДГ после	280 (236–346)	409 (329–562)	<0,001
СРБ после	17 (10–26)** **p < 0,001	31 (16–60)** **p < 0,001	0,004
Фибриноген после	5 (4–6)	5,3 (4,6–6,5)	0,294

В группе «дельта» штамма пациенты были старше, статистически значимо преобладали женщины, были характерны менее высокие клинично-лабораторные показатели «ЦШ» на момент инициации анти-IL-6R-терапии. При сравнении обеих когорт вновь подтверждены предикторы неблагоприятного исхода: возраст (старше 60 лет), высокий балл NEWS2 как до, так и через 48 часов после инициации патогенетической терапии, уровень СРБ, ЛДГ и лимфопения до и через 48 часов после назначения блокаторов IL-6R.

В Таблицах 27 и 28 проведено сравнение клинично-лабораторных и демографических характеристик 1 и 2 когорты среди выздоровевших и умерших. При сравнении групп умерших пациентов обоих штаммов (Таблица 28) дополнительных достоверных маркеров неблагоприятного исхода не выявлено, следовательно, штамм не является самостоятельным предиктором неблагоприятного исхода.

Таблица 27 — Сравнение выздоровевших пациентов в группах с разными штаммами

Признак Всего	дельта-штамм <i>n</i> = 110 (75,3%)	уханьский штамм <i>n</i> = 167 (85,2%)	<i>p</i> 0,019
Пол			<0,001
Мужчины	41 (37,3%)	103 (61,7%)	
Женщины	69 (62,7%)	64 (38,3%)	
СД	47 (42,7%)	28 (16,8%)	<0,001
Ожирение	44 (40%)	33 (19,8%)	<0,001
ГБ	70 (63,6%)	83 (49,7%)	0,022
Возраст	59 (48,5–69,5)	56 (46–61)	0,014
День болезни	8 (6–10)	9 (7–11)	0,004
Сатурация до	95 (94–97)	93 (90–95)	<0,001
NEWS до	2 (1–3)	4 (2–5)	<0,001
Лимфоциты до	1 (0,8–1,5)	0,9 (0,6–1,2)	0,06
ЛДГ до	294 (237–395)	328 (261–439)	0,025
СРБ до	45 (24,2–79,3)	83 (36–146)	<0,001
Фибриноген до	6,7 (5,7–7,4)	6,3 (5,2–7,6)	0,423
NEWS после	1 (0–2)	2 (1–4)	<0,001
Лимфоциты после	0,9 (0,7–1,2)	1,1 (0,7–1,4)	0,039
ЛДГ после	280 (236–346)	370 (236–346)	<0,001
СРБ после	17 (10–26)	17 (7–30)	0,558
Фибриноген после	5 (4–6)	4,8 (3,8–5,5)	0,159

Таблица 28 — Сравнение умерших пациентов в группах с разными штаммами

Признак Всего	дельта-штамм <i>n</i> = 36 (24,5%)	уханьский штамм <i>n</i> = 26 (13,2%)	<i>p</i> 0,019
Пол			0,274
Мужчины	13 (36%)	13 (50%)	
Женщины	23 (64%)	13 (50%)	

Продолжение Таблицы 28

Признак Всего	дельта-штамм <i>n</i> = 36 (24,5%)	уханьский штамм <i>n</i> = 26 (13,2%)	<i>p</i> 0,019
СД	15 (41,6%)	4 (15,4%)	0,009
Ожирение	17 (47,2%)	7 (26,9%)	0,068
ГБ	21 (58,3%)	14 (53,8%)	0,567
Возраст	72,5 (64,5–80,3)	60,5 (49–74)	0,014
День болезни	7 (5–9)	9 (7–12)	0,039
Сатурация до	93 (89–95)	91,5 (85–96)	0,32
NEWS до	3 (2–4)	8 (5–9)	<0,001
Лимфоциты до	0,8 (0,6–1,1)	0,7 (0,5–0,8)	0,144
ЛДГ до	342,5 (290–454)	371 (298–443)	0,947
СРБ до	87 (36–129)	163 (68–231)	0,009
Фибриноген до	6,7 (5,8–7,6)	6,9 (5,5–7,8)	0,892
NEWS после	3 (2–4)	7 (4–9)	<0,001
Лимфоциты после	0,6 (0,4–0,9)	0,7 (0,4–0,95)	0,674
ЛДГ после	409 (329–562)	479 (407–981)	0,088
СРБ после	31 (16–60)	53 (18–102)	0,135
Фибриноген после	5,3 (4,6–6,5)	6 (4,2–6,5)	0,835

Более благоприятный клинико-лабораторный профиль пациентов когорты дельта-штамма в день госпитализации не определял позитивный прогноз инфекционного процесса. Несмотря на то, что пациенты с дельта-штаммом поступали в среднем на 8-й день заболевания, то есть на 1 день раньше, чем в когорте уханьского штамма, и терапия анти-IL6-R назначалась практически в первые часы госпитализации, летальность в группе дельта-штамма составляла 24,5% (Рисунок 30).

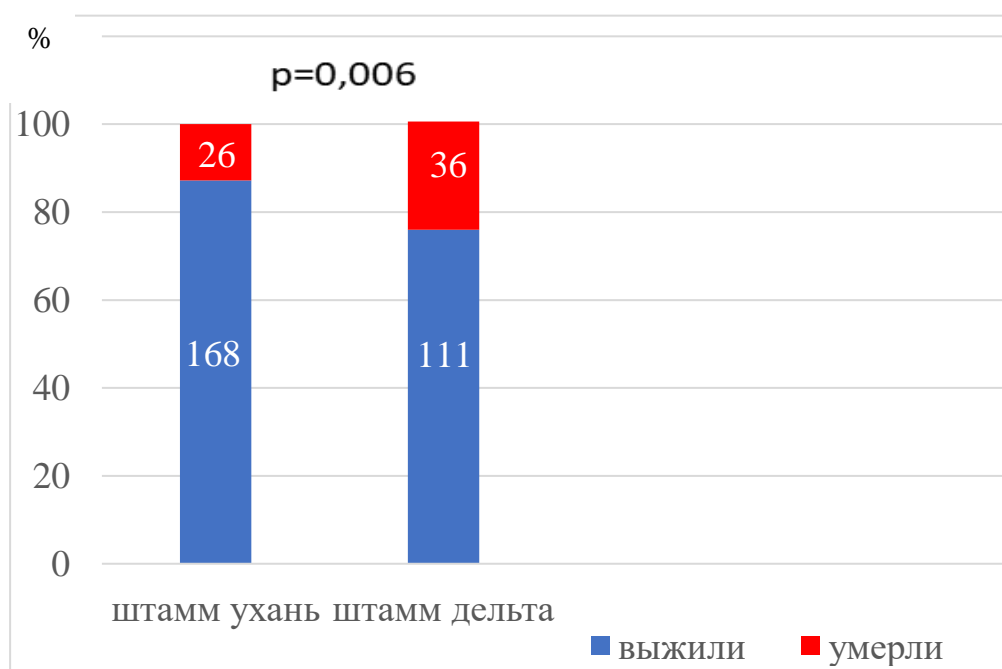


Рисунок 30 — Сравнение частоты летальных исходов в когортах уханьского и дельта штаммов

При сравнении коморбидного фона исследуемых групп были выявлены принципиальные отличия: группе дельта-штамма полиморбидность встречалась в 3,8 раза чаще, чем в группе уханьского штамма, при этом преобладало сочетание таких заболеваний как: ССЗ+СД+ожирение в 20,5% (для сравнения в группе уханьского штамма такое сочетание встречалось лишь в 2% случаев), на втором месте сочетание ССЗ и ожирения — 13,7% (в группе уханьского штамма — 3,6%), и только сочетание ГБ и СД встречалось с практически одинаковой частотой (8,9% в группе дельта и 11,2% в группе уханьского штамма). Таким образом, когорта дельта-штамма была более коморбидно отягощена, что могло обусловить более тяжелое течение и высокую летальность в данной группе пациентов.

Совокупность полученных данных позволила сформулировать фенотип пациента при дельта-штамме: женщины старше 60 лет с отягощенным мультиморбидным спектром хронических заболеваний. Время от начала заболевания до госпитализации составляет от 5 до 8 дней. Клинико-лабораторные проявления в первый день госпитализации менее «тяжелые» (Таблица 5).

Представленные в данном разделе данные позволяют предложить универсальный алгоритм назначения анти IL-6R терапии при появлении новых мутаций SARS-CoV-2 в зависимости от клинических особенностей доминирующего штамма с пересмотром оптимальных сроков введения с учетом полученных фенотипических характеристик пациента и диагностических маркеров цитокинового гипервоспаления.

3.7. Изучение влияния терапии анти-IL-6R на развитие постковидного синдрома

В рамках анализа развития ПКС у пациентов, перенесших НКИ и госпитализированных для лечения в «ГКБ № 52 ДЗМ», было проанализировано 1336 пациента. Характеристики пациентов из групп сравнения представлены в Таблице 7. Группы были сбалансированы по возрасту и полу, также все пациенты единообразно соответствовали критериям для стационарного лечения согласно ВМР. Пациенты, не получавшие анти-IL-6R-терапию, болели статистически значимо дольше и были старше (Таблица 7).



Рисунок 31 — Структура распределения ПКС по профилю спектру заболеваний

Согласно нашей гипотезе, симптомы ПКС оценивались в период от 30–180 дней после перенесенного COVID-19 и регистрировались у 12,2% в общей анализируемой группе (1336 из 12324 пациентов) развился ПКС (Рисунок 31). Анализ ПКС и соотношение по нозологиям представлены на Рисунке 31, и прогнозируемо преобладают проблемы сердечно-сосудистого профиля и заболевания органов дыхания (44% и 34% соответственно), далее — болезни мочеполовой системы 9%, заболевания нервной и опорно-двигательной систем — 6 и 3% соответственно.

ПКС у больных, получивших терапию ингибиторами ИЛ-6R, сформировался статистически значимо реже в 10,8% случаев, по сравнению с контрольной группой — 12,7%, $p = 0,01$ (Рисунок 32).

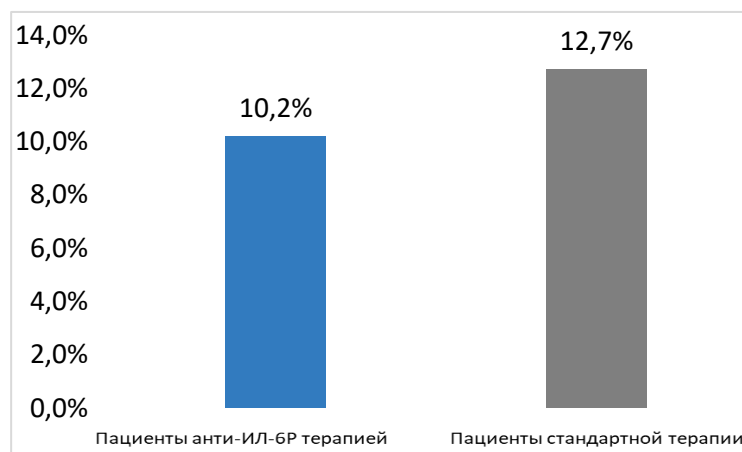


Рисунок 32 — Частота развития ПКС у пациентов, получивших терапию ингибиторами ИЛ-6R, по сравнению с пациентами группы сравнения

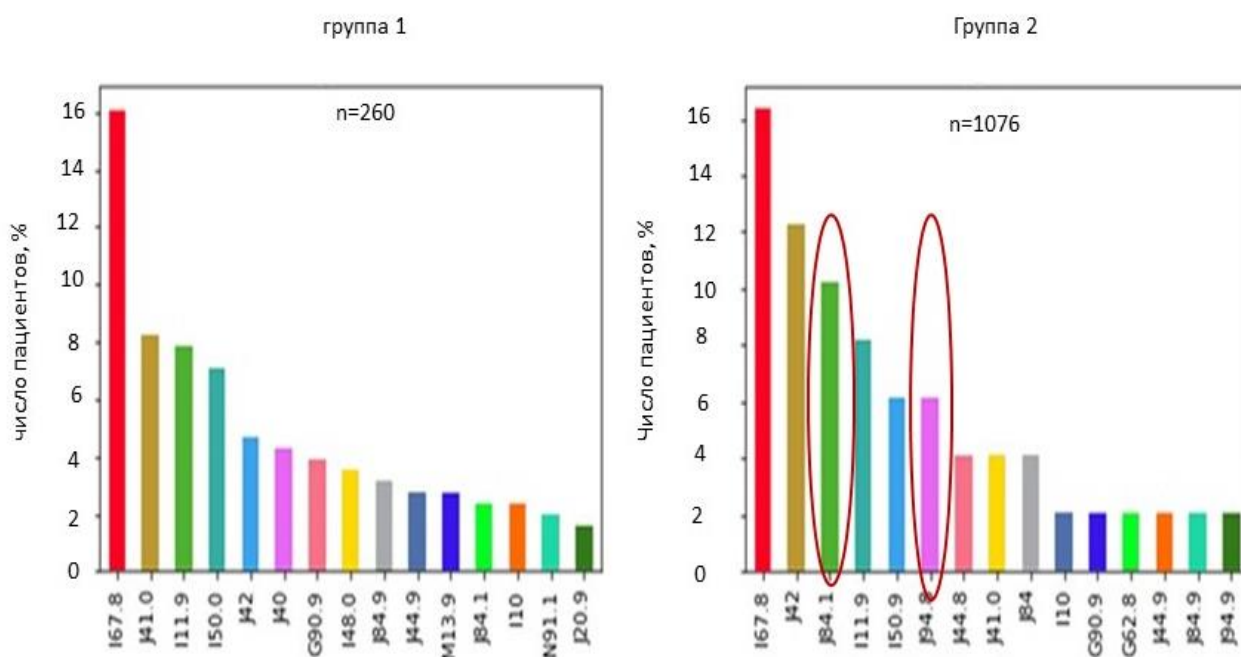
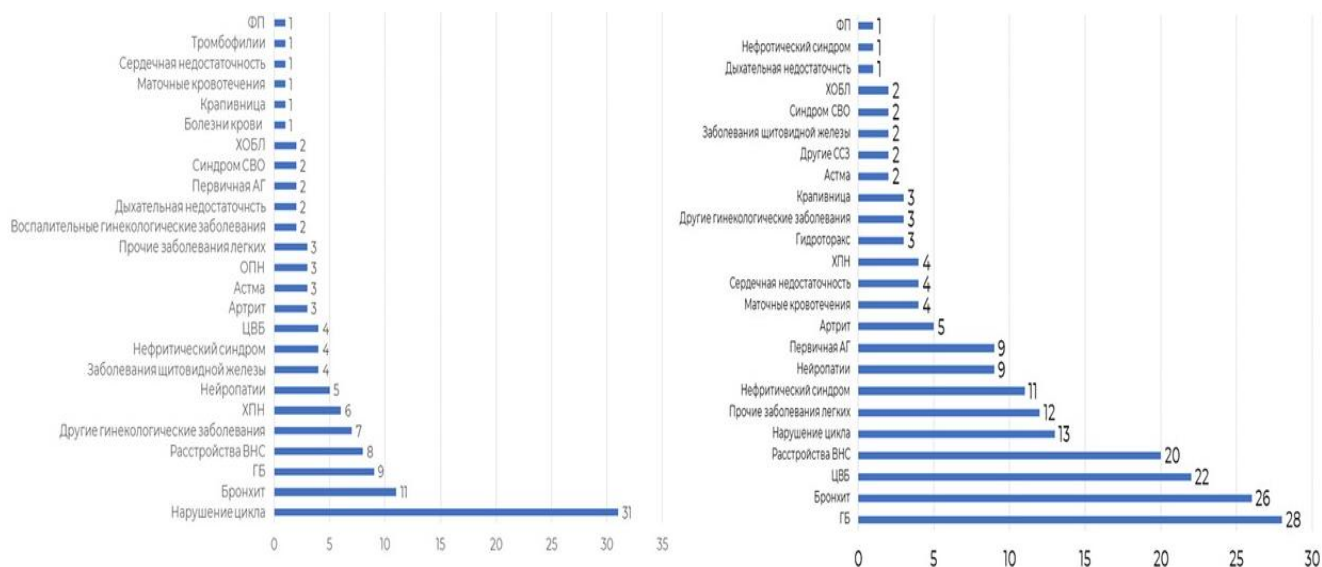


Рисунок 33 — Распределение ПКС по нозологиям в зависимости от группы применяемой терапии

Были проанализированы типы ПКС в соответствии с кодами по МКБ-10 в группах сравнения (см. Рисунок 33). В группе, получившей анти-IL-6R-терапию, отмечено преобладание I67.8 — поражения сосудов головного мозга, J40-42 — бронхиты, I11.9 — ГБ, I50.0 — хроническая сердечная недостаточность (ХСН), G90.9 — расстройство вегетативной нервной системы (ВНС). В группе 2, помимо спектра, присутствующего в группе сравнения (I67.8, J40-42, I11 и I50.0), стоит обратить внимание на регистрируемые дебюты серьезных пульмонологических заболеваний, таких как интерстициальные поражения легких (J84.1) и поражение плевры (J94.8).

При этом при распределении пациентов по возрастным группам у пациентов до 35 лет преобладали: нарушение менструального цикла, бронхит, ГБ, расстройства ВНС, а в группе 35–50 лет — ГБ, бронхит, цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) и расстройства ВНС (см. Рисунок 34).



Встречаемость ПКС в когорте пациентов до 35 лет

Встречаемость ПКС в когорте пациентов 35-50 лет.

Рисунок 34 — Распределение ПКС по разным возрастным группам

Таким образом, исходя из всего вышесказанного, можно сформулировать несколько выводов:

- ПКС развивается примерно в 12,2% случаев в изучаемой популяции;
- анти-IL-6R-терапия не только сокращает длительность заболевания и снижает риски неблагоприятных исходов, но и снижает риски развития ПКС;
- у пациентов, получавших биологическую терапию в стационаре, в частности, анти-IL-6R-препараты, ПКС возникает статистически значимо реже ($p = 0,01$);
- пациенты, получавшие СТ, болели статистически значимо дольше;
- обнаружены некоторые корреляции между возникающими постковидными группами диагнозов и фактом приема биотерапии.

3.8. Эффективность применения блокаторов IL-6R у иммунокомпрометированных пациентов с SARS-CoV-2

В предыдущих главах показан алгоритм определения периода максимальной эффективности применения блокаторов IL-6R, а в разделе 3.5 показано, что использование анти-IL-6R на любой стадии инфекции повышает эффективность СТ, но на стадиях развернутой клиники гипервоспаления требует дополнительной интенсивной терапии. В процессе фенотипирования

случаев из групп риска по тяжелому течению COVID-19 необходимо выделять отдельно группу иммунологически скомпрометированных пациентов с SARS-CoV-2, в частности, к ним относятся пациенты с приобретенными и врожденными иммунодефицитами. Несмотря на своевременную противовирусную терапию, пациенты с ПИД подвержены риску длительной элиминации вируса и, как следствие, повторных эпизодов COVID-19 [322]. В этом разделе на примере двух клинических случаев с первичными иммунодефицитами, перенесших вирус ассоциированную пневмонию SARS-CoV-2 показано безопасное и эффективное влияние блокаторов IL-6R при том, что решающее значение в процессе выздоровления от COVID-19 принадлежит патогенетически обоснованным методам пассивной иммунизации ВНА.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Ш., 36 лет. В анамнезе X-сцепленная гипогаммаглобулинемия, получает постоянную заместительную терапию.

Первый эпизод COVID-19 протекал без поражения легких, с катаральными симптомами; был подтвержден положительным результатом ПЦР. Однако спустя 1 месяц возник рецидив лихорадки до 39°C. Через 7 суток был госпитализирован в стационар (продолжительность 2 недели). При поступлении и проведении КТ ОГК выявлены изменения по типу «матового стекла», «булыжной мостовой», ПЦР к COVID-19 — отрицательно. Проведена антибактериальная, противогрибковая терапия; заместительная терапия препаратом иммуноглобулина G. На фоне лечения лихорадка регрессировала. Однако в последующем пациент отметил возобновление эпизодов лихорадки в сочетании с диареей. Состояние расценено в рамках антибиотик-ассоциированного колита; получал ванкомицин, метронидазол — с положительным эффектом. При контрольном исследовании КТ ОГК отмечено нарастание патологических изменений в легких (КТ паттерн 2) (Рисунок 35). Повторно выполнен ПЦР тест на SARS-CoV-2 — результат положительный. Продолжено стационарное лечение по поводу эпизода COVID-19.

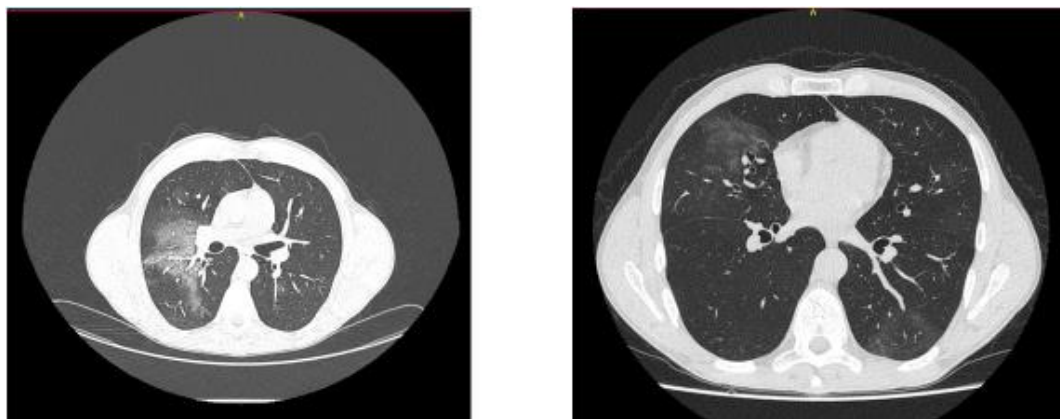


Рисунок 35 — Компьютерная томография органов грудной клетки до и после лечения (слева — до лечения: изменения легочной ткани по типу матового стекла обоих легких, примерный объем выявленных изменений 50%, справа — после лечения: очаги консолидации обоих легких)

Основной диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная по КТ и ПЦР от 04.02.2021), среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя пневмония (КТ паттерн-2). ДН 1 ст. Интоксикационный синдром.

Сопутствующие заболевания: Первичный иммунодефицит: X-сцепленная гипогаммаглобулинемия. Хронический слизисто-гнойный бронхит, вне обострения. Двусторонний хронический верхнечелюстной синусит. Субатрофический ринит. Хронический двусторонний средний отит. ОУ: хронический конъюнктивит на фоне основного заболевания.

Проведена противовирусная (ремдесивир), антикоагулянтная, антибактериальная терапия, анти-IL-6R (тоцилизумаб в дозе 400 мг однократно) — с положительной клинико-лабораторной динамикой (см. Рисунок 36) Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Через 2 недели пациент вновь отметил рецидив субфебрильной лихорадки, ПЦР-тест к SARS-CoV-2 отрицательный. По данным КТ ОГК — вирусная пневмония с разнонаправленной динамикой (вирусный генез пневмонии поставлен под сомнение, расценена как пневмоцистная пневмония). Пациент получал противогрибковую терапию — с положительной динамикой.

Однако через 7 суток возник очередной эпизод субфебрилитета, ПЦР тест к SARS-CoV-2 положительный. Повторно госпитализирован. При поступлении в стационар: КТ паттерн-2 (Рисунок 37); анализ крови IgG SARS-CoV-2 — 1.15 BAU (норма <10). Таким образом, несмотря на повторные эпизоды COVID-19, у пациента практически полностью отсутствовали синтез и специфический ответ к SARS-CoV-2. На фоне проведенной терапии (ковид-глобулин 100 мг/мл однократно) — полное разрешение пневмонии по данным рентгенодиагностики, впоследствии также купирование рецидивирующего течения COVID-19.

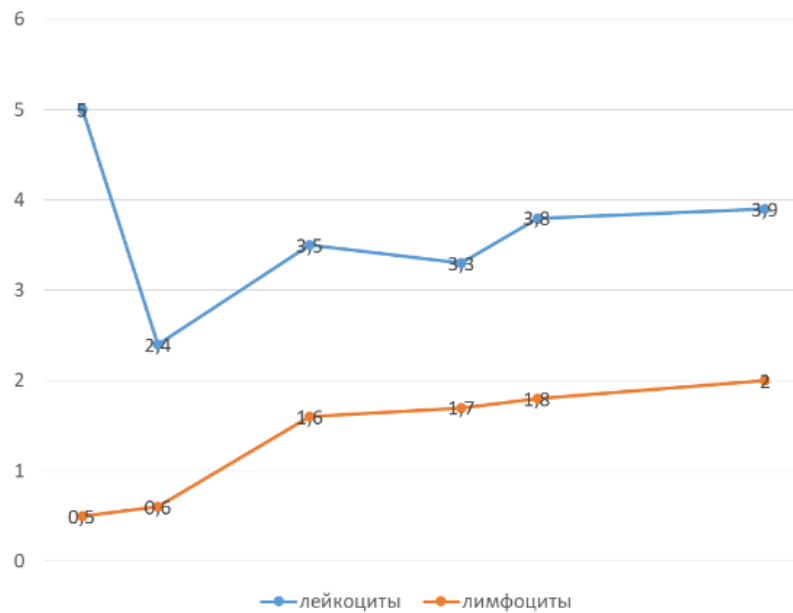


Рисунок 36 — Динамика лабораторных показателей (выраженная лейкопения, лимфопения на фоне переносимого эпизода COVID-19 с постепенной нормализацией показателей после терапии)

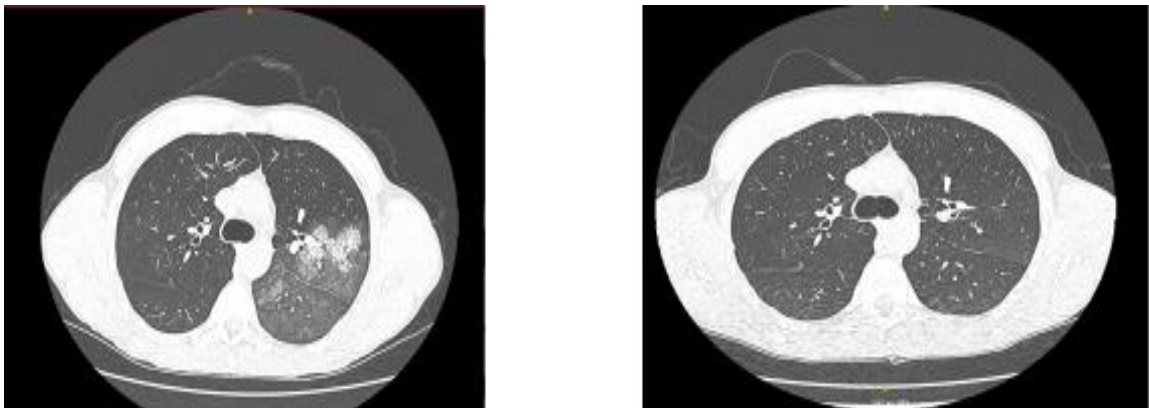


Рисунок 37 — Компьютерная томография органов грудной клетки. До лечения (слева) — очаги матового стекла, поражение легочной паренхимы до 50% и после лечения (справа)

Резюме случая: одной из причин рецидивирующего течения инфекции после купирования симптомов с повторным обнаружением РНК SARS-CoV-2 и поздним ответом антител выступают первичные или вторичные иммунодефицитные состояния. Учитывая несколько эпизодов COVID-19 в данном случае, четко определить, новый ли это эпизод заражения коронавирусной инфекцией или длительное/волнообразное течение, невозможно. У пациентов с первичным иммунодефицитом обсуждают вероятность длительного носительства вируса и могут быть рекомендованы дополнительные исследования, как, например, бронхоальвеолярный лаваж на SARS-CoV-2, при этом ПЦР назофарингеального мазка может быть отрицательным. Пациенту из

представленного клинического случая в качестве «терапии отчаяния» выполнено введение КОВИД-глобулина в стандартной дозе, что позволило прервать волнообразное течение заболевания и элиминировать вирус.

Клиническое наблюдение 2. Пациент М., 33 года. С 18-летнего возраста — общая переменная иммунодефицитная недостаточность (ОВИН), агаммаглобулинемия. Постоянно получает заместительную терапию препаратами иммуноглобулина человека.

Анамнез заболевания: через 1 сутки после появления первых симптомов (недомогание, повышение температуры тела до 37,6 С) получил положительные результаты ПЦР-теста и подтвержден диагноз COVID-19. Амбулаторно пациент принимал противовирусную терапию. Через 7 суток был направлен на КТ ОГК, заключение — КТ паттерн-1, после чего был госпитализирован в стационар.

Учитывая ранние сроки заболевания (7-е сутки) данные КТ ОГК (КТ паттерн-1), отсутствие симптомов дыхательной недостаточности, проведена терапия ВНА к COVID-19.

Принимая во внимание клинические данные (интоксикационный синдром), подтвержденное поражение легких (КТ паттерн-1), лабораторные результаты (СРБ более 30 мг/л, лимфопения, тромбоцитопения) в качестве упреждающей терапии синдрома высвобождения цитокинов назначен тофацитиниб 20 мг в сутки — с положительной динамикой.

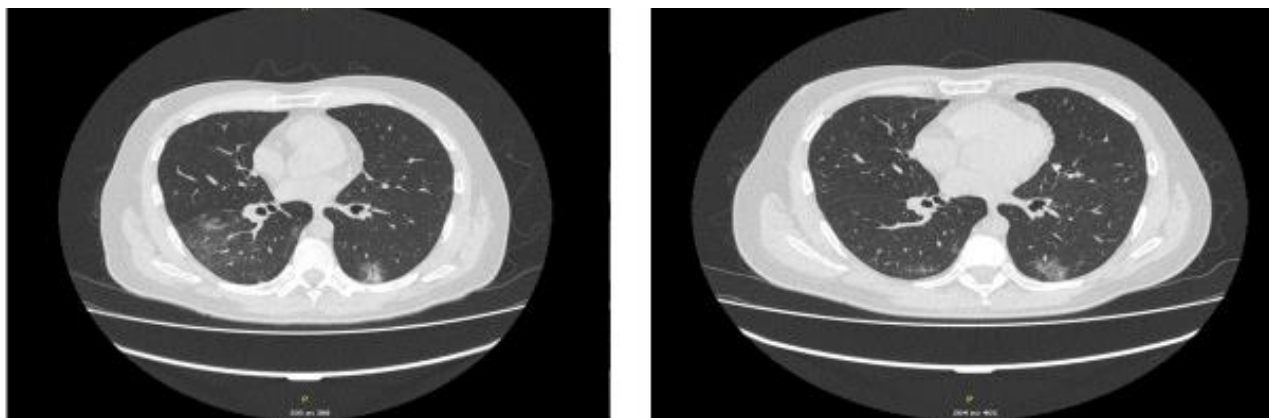


Рисунок 38 — Компьютерная томография органов грудной клетки до лечения (на левой томограмме — очаги матового стекла справа и слева) и после (на правой томограмме — очаги консолидации)

Через 5 суток от начала проводимой терапии у пациента зафиксированы рецидив субфебрильной лихорадки, отрицательная динамика по данным КТ ОГК (Рисунок 38). Данные лабораторных исследований: СРБ 4 мг/л, ЛДГ 256 Ед/л, лимфоциты $0,9 \times 10^9$ /л (Рисунок 39).

Учитывая эпизод повышения ЛДГ, отрицательную динамику по данным КТ ОГК, пациенту проведена анти-IL-6R-терапия — тоцилизумаб 180 мг внутривенно.

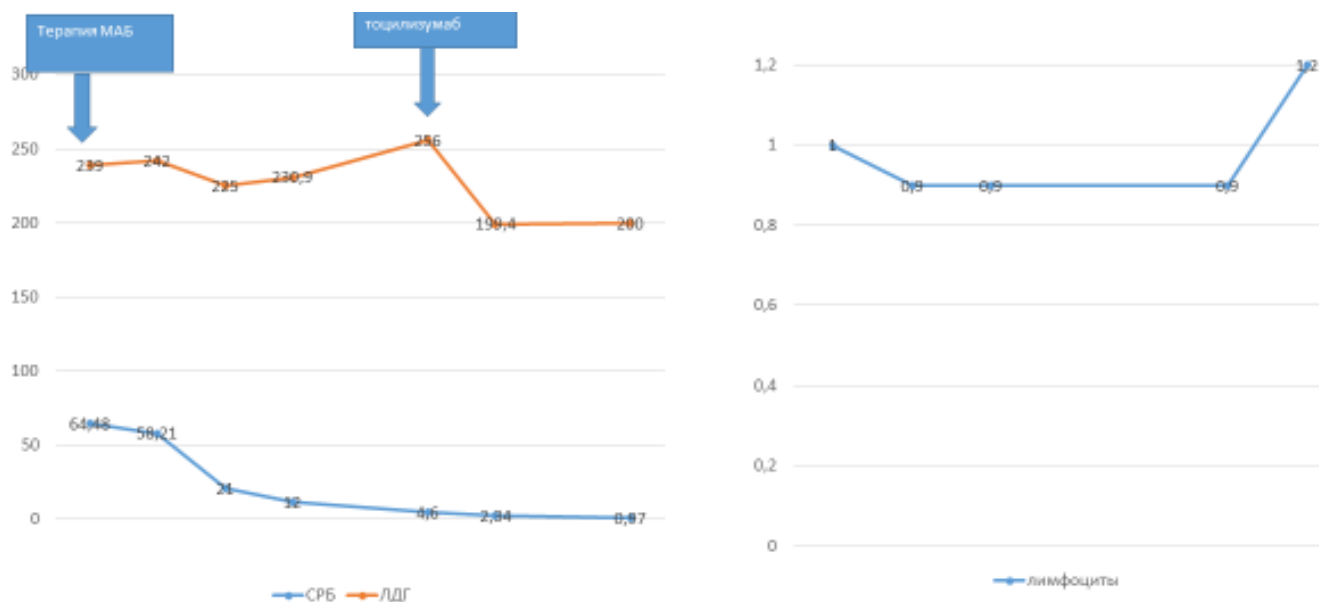


Рисунок 39 — Динамика лабораторных показателей в динамике на фоне проводимой терапии вируснейтрализующими антителами и анти-IL-6R

Основной диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная по данным КТ и ПЦР от 12.10.2021), среднетяжелое течение. Внебольничная двусторонняя пневмония (КТ паттерн-1). ДН 0.

Сопутствующие заболевания: Первичный иммунодефицит: ОВИН, агаммаглобулинемия. Бронхоэктатическая болезнь с локализацией в нижних долях обоих легких. Хронический гайморит. Хронический фарингит.

Резюме случая: пациенту на ранних сроках заболевания (7-е сутки болезни) проведена терапия ВНА, назначена терапия ингибитором янус-киназ для упреждения развития возможного СВЦ. Однако SARS-CoV-2 успел реализовать свой провоспалительный потенциал, наблюдалась отрицательная клинико-лабораторная динамика, что послужило поводом для переключения на анти-IL-6R терапию с положительной динамикой.

У пациентов с первичным иммунодефицитом показана терапия ВНА и других классов противовирусных препаратов без временных ограничений для купирования/разрыва «порочного круга» рецидивирующего течения заболевания. Иммуносупрессивная (анти-IL-6R) терапия абсолютно безопасна у пациентов с первичным иммунодефицитом, несмотря на дефект иммунной системы.

Обсуждение клинических случаев. Гуморальный иммунитет по определению является дисфункциональным во всех представленных случаях. Все пациенты прошли лечение SARS-CoV-2 согласно общим алгоритмам актуальной версии ВМР по профилактике и лечению НКИ с положительным исходом.

В настоящее время в зависимости от типа иммунодефицита обсуждается несколько сценариев течения COVID-19.

У пациентов с частично сохранившимся иммунным ответом достаточно раннего назначения противовирусной терапии или терапии ВНА (возможно в качестве «монотерапии»), при позднем обращении (6–7 дней от начала заболевания) SARS-CoV-2 может реализовать развитие «ЦШ». Назначение дополнительно иммуносупрессивной (анти-IL-6R, ингибиторы янус-киназ) терапии абсолютно безопасно и не противопоказано данной когорте пациентов. Пациенты подвержены риску длительной неэлиминации вируса и, как следствие, повторных эпизодов COVID-19. Таким образом, можно говорить о длительном выделении вируса (long COVID) либо о реинфекции (необходимо проводить типирование вируса и определение вирусной нагрузки). Данной группе пациентов показана терапия ВНА и другими классами противовирусных препаратов без временных ограничений для купирования/разрыва «порочного круга» рецидивирующего течения заболевания.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

За 1,5 года в условиях чрезвычайной ситуации пандемии терапевтические подходы к лечению внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, прошли многоэтапную трансформацию по мере освоения клинических и патогенетических механизмов. На момент оформления данной диссертации у научного сообщества не осталось сомнений, что IL-6 является важным цитокином, участвующим в гипервоспалительной реакции у пациентов с тяжелым течением НКИ, что является основанием к использованию селективных ингибиторов IL-6 для лечения этих пациентов. Тем не менее, в последних публикациях некоторые авторы продолжают утверждать, что эффективность блокаторов IL-6R (ТЦЗ и САР) при тяжелом течении коронавирусной инфекции остается под вопросом, приводя как аргумент крупные рандомизированные исследования [264]. В многоцентровом когортном исследовании 4485 пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ в критическом состоянии, сообщается, что риск внутрибольничной смерти был ниже у пациентов, получавших ТЦЗ в первые два дня пребывания в ОИТ [265]. Это исследование подтверждает полученный нами ранее результат, что применение блокаторов IL-6R показано на любой стадии развития «ЦШ», при этом он может не подходить по критериям представленного в данной работе, алгоритма оптимального «терапевтического окна». В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [216] с участием 243 пациентов с COVID-19 с гипервоспалительным синдромом авторы пришли к заключению, что ТЦЗ неэффективен для предотвращения интубации или смерти у госпитализированных пациентов со среднетяжелой формой НКИ. Аналогично первому примеру в этом исследовании не шло речи о периоде заболевания, ГИБТ назначалась без ориентации на уровни воспалительных маркеров, критериями улучшения были снижение уровня кислородной поддержки и отсутствие инфекционных осложнений.

Данная научная работа проведена на базе многопрофильного городского стационара ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» (900 коек), который во время пандемии работал как специализированный госпиталь для пациентов с COVID-19. В общей сложности было проанализировано 839 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. Помимо изучаемой ГИБТ, все больные получали СТ, согласно актуальной версии ВМР по профилактике и лечению COVID-19 [32, 41].

Порядок представления результатов (см. Главу 3) практически повторяет хронологию проведенных исследований, которые носили в основном ретроспективный характер, исключением

была когорта пациентов, у которых тестировалась прогностическая значимость иммунофенотипирования лимфоцитов.

В начале пандемии первым блокатором IL-6R вне показаний начали применять ТЦЗ, причем только в случаях тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 ассоциированной пневмонии, поэтому во всех случаях исследуемой когорты из 89 человек были отмечены признаки «ЦШ» по основным воспалительным маркерам. Медиана уровней IL-6 (49 пг/мл) превышала референсные лабораторные значения цитокина (0–6,4 пг/мл) в 8 раз, причем уровень СРБ выше 40 мг/л статистически значимо коррелировал с уровнем IL-6. В общей когорте определялись следующие воспалительные маркеры: фибриноген, Д-димер, ферритин, СРБ, лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, ранним предиктором неблагоприятного исхода статистически значимо было определено сочетание абсолютной лимфопении ($<1 \times 10^9/\text{л}$) и повышенного уровня СРБ ($>30 \text{ мг/л}$), они статистически значимо прогнозировали летальный исход. Изолированно лимфопения или повышенные уровни СРБ без лимфопении в смертельных случаях не наблюдались. Эти результаты позволили исследователям и клиницистам отслеживать интенсивность гипервоспаления при помощи мониторинга СРБ и лимфоцитов без определения уровня IL-6 и на ранних стадиях «ЦШ» рассматривать назначение анти-IL-6R-терапии.

Уже при изучении первой когорты было отмечено, что самая высокая смертность (59%) отмечалась у пациентов старше 70 лет, но порога статистической значимости не было получено, поэтому в следующей группе пациентов из 182 больных была оценена эффективность применения блокаторов IL-6R при среднетяжелой и тяжелой форме COVID-19 у пациентов разных возрастных категорий.

Терапия ТЦЗ оказалась эффективной и безопасной у пациентов всех возрастных групп (до 50 лет, 50–70 лет, старше 70 лет), при этом в группе больных до 50 лет после терапии ТЦЗ удалось добиться большей клинической эффективности по сравнению с таковой в группах 50–70 лет и старше 70 лет. В группе больных старше 70 лет отмечена самая низкая клиническая эффективность терапии ТЦЗ как по степени тяжести состояния, так и на основании лабораторных показателей, кроме того, в указанной группе отмечен самый высокий показатель смертности. При этом у лиц с неблагоприятным исходом терапия блокатором IL-6R не влияла на улучшение клинических симптомов и лабораторных показателей. Впоследствии эти данные были подтверждены на тысячах проанализированных пациентов [28–30]. Возрастной диапазон тяжелых пациентов в большинстве китайских исследований составляет от 52 до 66 лет [26, 53]. В итальянской популяции частота летальных исходов увеличивается с возрастом: 12% у пациентов старше 70 лет и 20% у тех, кто старше 80 лет [266].

При оценке КВ Каплана–Майера, основанных на абсолютных значениях числа лимфоцитов и уровня СРБ в зависимости от дня заболевания, повторно визуализированы результаты первичного анализа по мониторингу абсолютного количества лимфоцитов и СРБ как критериев для инициации ингибиторов IL-6R. Наиболее высокая доля умерших наблюдалась при комбинации лимфопении и повышенного СРБ; наилучший прогноз отмечен у больных с лимфопенией $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и уровнем СРБ ≤ 30 мг/л. Кроме старшего возраста и пограничных значений лимфоцитов и СРБ к основным предикторам смертности пациентов с тяжелой формой НКИ относились: объем легочного повреждения по исходным данным КТ (3–4), высокий уровень IL-6 (122 пг/мл), что подчеркивает необходимость обсуждения более ранней инициации терапии; особенно это актуально для более старшей возрастной группы и при коморбидных состояниях.

Течение инфекции усугубляло наличие хронических сопутствующих заболеваний. Состояние пациентов в случаях с летальным исходом оставалось тяжелым по клиническим и лабораторным показателям (по шкале NEWS2) как до, так и после введения ТЦЗ. В связи с этим встал вопрос об индивидуальном фенотипическом подходе к назначению ГИБТ блокаторами IL-6R в терапии SARS-CoV-2. На третьем этапе была сформирована когорта из 190 госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной НКИ. Пациентам с клиническими проявлениями нарастания дыхательной недостаточности и лабораторными маркерами выраженного острого воспаления в дополнение к актуальной версии СТ назначалась анти-IL-6R терапия. САР назначался в более ранние сроки до развития «ЦШ», а ТЦЗ — в более поздние сроки и более тяжелому контингенту больных, поэтому при ретроспективном анализе подгрупп больных, получивших САР и ТЦЗ, возникла перспектива получить информацию по оптимальным срокам применения блокаторов IL-6R.

Важно отметить, что во время проведения данного этапа работы учебная больница Гарвардской медицинской школы выпустила краткое руководство по лечению COVID-19 в условиях стационара (BWH QUICK-REFERENCE GUIDE) [37]. В этом документе показаниями для назначения блокаторов IL-6R приведены клинико-лабораторные критерии развернутого «ЦШ», в частности, в ряду других воспалительных маркеров указаны: СРБ >50 мг/л, абсолютное значение лимфоцитов $<1 \times 10^9/\text{л}$. Поэтому кривые выживаемости Каплана–Майера были построены в зависимости от значений не «пограничных» диагностических маркеров воспаления, а развернутой клиники синдрома «ЦШ». Количественный показатель СРБ ниже 50 мг/л оказался более чувствительным предиктором летального исхода, но наиболее фатальным оставалось сочетание высокого СРБ и выраженной лимфопении. В этот же период было доказано, что

наиболее часто гипервоспаление развивается на 7–9 день от начала заболевания [267], поэтому его блокирование в начальный период «шторма» не позволяет характерным показателям (ферритин, СРБ, провоспалительные цитокины) достигнуть крайне высоких цифр и реализовать максимальный повреждающий потенциал [267]. Учитывая вышесказанное, оптимальным «терапевтическим окном» для блокаторов IL-6R следует считать 7–9 день болезни, а при невозможности определить день заболевания на 1–2 день госпитализации.

С начала пандемии много внимания исследователями уделялось сопутствующим хроническим заболеваниям как факторам риска тяжелого течения вирус-ассоциированной пневмонии. Наиболее часто встречающимися являются ХОБЛ, СД, ГБ, ССЗ, ожирение, рак, иммуносупрессия различного генеза [31]. Поэтому интерес вызвала группа пациентов с летальным исходом, которым ингибиторы IL-6R применялись в ранние оптимальные сроки заболевания. В исследуемой общей когорте ($n = 190$) в 74% случаев коморбидный фон был отягощен, наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания (56%) и ожирение (36%). Для анализа сопутствующих заболеваний при летальных исходах были объединены группы пациентов, получивших САР ($n = 101$). Когорта выбрана по оптимальным (ранним) сроками применения блокатора IL-6R (не позднее 2-го дня госпитализации). У данных пациентов летальные исходы наблюдались исключительно при наличии сопутствующих заболеваний, а именно, в 19% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; в 31% у пациентов с хронической почечной патологией.

В результате всего вышесказанного определен фенотип пациента с негативным прогнозом исхода: пациент мужского пола, старше 50 лет с отягощенным преморбидным фоном (одним или группой хронических заболеваний), особенно с ССЗ (гипертония, стенокардия), ожирением и/или с хронической почечной патологией. Кроме фенотипических особенностей, предрасполагающих к негативному прогнозу, необходимо учитывать: объем поражения легких КТ-3–4, низкую сатурацию (менее 92%), которая сохраняется после применения ГИБТ, воспалительные маркеры соответствуют международным диагностическим критериям «ЦШ», лимфопения менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и уровень СРБ выше 50 мг/л. Необходимо учитывать, что при мониторинге основными информативными критериями инициации ГИБТ являются ранние предикторы неблагоприятного исхода: сочетание лимфопении менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и повышенного уровня СРБ > 30 мг/л.

Следующий этап исследования был посвящен тестированию дополнительных лабораторных показателей и маркеров воспаления для оптимизации алгоритмов терапии блокаторами IL-6R. В поисках более специфических для SARS-CoV-2 критериев прогноза оценивались два

разноплановых по оценочно-критериальным подходам блока признаков тяжелого течения COVID-19.

В процессе поиска достоверных предикторов жизнеугрожающих состояний при новой коронавирусной инфекции были определены единичные научные публикации как по группам субпопуляций лимфоцитов, так и по 6-критериальной адаптированной клинической шкале cHIS, свидетельствующие об их прогностической информативности [18, 21]. Прежде всего, результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, могут улучшить понимание иммунной дисрегуляции COVID-19 и предоставить новые данные по прагматическому применению биологической терапии при тяжелых жизнеугрожающих состояниях инфекции.

Поскольку при фенотипировании лимфоцитов выявлялась гипервоспалительная реакция: высокие уровни СРБ (больше 50 г/л) и лимфопения $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$, с статистически значимой прямой корреляцией с субпопуляциями Т-хелперов и цитотоксичных Т-лимфоцитов с 1-го по 3-й день мониторинга, в обычной рутинной практике оправдано использовать определение абсолютного числа лимфоцитов крови, так как метод проточной цитометрии является дорогостоящим и не всегда доступным анализом; тем более что при применении блокаторов IL-6R этот маркер в сочетании с СРБ является ранним предиктором «ЦШ» и/или показанием для назначения [160].

Это нисколько не умаляет научной значимости определения популяционного спектра лимфоцитов при изучении патогенеза гиперинфламационных синдромов. В нашем исследовании соотношение CD4+/CD8+ не было статистически значимо, возможно, вследствие проспективности исследования и малой выборки. В ряде работ показано, что соотношение CD4+/CD8+ в тяжелых случаях было выше, чем в легких случаях, что указывало на то, что по сравнению с CD3+CD4+ Т-клетками CD3+CD8+ Т-лимфоциты у пациентов с тяжелым заболеванием имеют большую степень лимфатического снижения [268]. Этот феномен может быть связан с рекрутированием лимфоцитов в окружающие ткани и/или подавлением функций костного мозга в ходе вирусной инфекции SARS-CoV-2.

Вторая когорта госпитализированных пациентов с COVID-19 тестировалась по шкале cHIS. Важно, что критерии cHIS охватывают весь спектр патофизиологических синдромов, характерных для развития «ЦШ» при коронавирусной инфекции, тем самым помогая идентифицировать гиперинфламационный фенотип пациента и детализировать специфические особенности COVID-19 в контексте спектра других гиперинфламационных или цитокиновых расстройств [32].

Шкала cHIS наглядно продемонстрировала достоверную прогностическую ценность как предиктора тяжелого течения COVID-19 с вероятностью летального исхода, а значит, и эффективность применения анти-IL-6R-терапии. Были определены числовые и временные

критерии ее применения в рутинной практике. Для большей валидности показателей cHIS был применен широкий спектр статистических методов, позволяющих дифференцированно решить поставленную задачу с точки зрения прогрессивного течения инфекции, на фоне оптимальных сроков применения анти-IL-6R-терапии. В итоге важно подчеркнуть, что прогноз эффективности анти-IL-6R терапии зависит от дня болезни, который часто затруднительно определить ввиду индивидуальной особенности течения инфекции и разброса обращаемости на этапе первичной медицинской помощи.

В ходе поиска эффективных терапевтических подходов лечения НКИ с самого начала пандемии был апробирован метод вирус-элиминации с помощью плазмы CovRec [227–229]. На следующем этапе на большой когорте из 544 человек ретроспективно тестировалась эффективность применения специфической противовирусной иммунотерапии, были созданы одинаковые по клинико-демографическим характеристикам 4 группы (плазма CovRec+ТЦЗ+СТ; плазма CovRec+СТ; ТЦЗ+СТ; СТ). Ограничениями на этом этапе исследования служило отсутствие регистрации дня заболевания и сроков применения ГИБТ и специфической противовирусной иммунотерапии, а также оценки фазы течения инфекции по воспалительным маркерам. Сомнительные результаты по эффективности плазмы CovRec можно объяснить несоблюдением сроков применения вируснейтрализующего метода лечения в зависимости от фазы развития инфекции. Важным результатом, соответственно цели диссертационной работы, явился факт доказанной эффективности и безопасности применения блокатора IL-6R при всех изученных сочетаниях, в том числе сочетания со СТ. Эффективность и безопасность применения блокатора IL-6R дополнительно проиллюстрированы в разделе 3.7 двумя описаниями клинических случаев у иммуноскомпрометированных пациентов.

С появлением новых эпидемиологически доминантных циркулирующих штаммов коронавируса [269, 270] ранее определенные при уханьском «диком» штамме оптимальные сроки и критерии инициации применения блокаторов IL-6R могли изменяться при новых вариантах мутаций. Поэтому на следующем этапе исследования проводился сравнительный анализ процессов применения ГИБТ и особенностей течения COVID-19 при дельта-варианте (B.1.617.2) SARS-CoV-2 и «диким» штаммом в условиях реальной клинической практики. Совокупность полученных данных позволила сформировать профиль госпитализированного пациента, инфицированного штаммом дельта (B.1.617.2) SARS-CoV-2, и описать предположительные факторы влияния на его характеристики. Фенотип больного с дельта-штаммом во многом объяснил значительную долю умерших пациентов в этой группе. Доминирование женщин старшей возрастной группы с отягощением по ССЗ, СД и ожирению в когорте дельта-штамма

усиливало риск наложения острых сосудистых катастроф на инфекционный процесс, так как при всех этих заболеваниях присутствует хроническое неспецифическое воспаление. СД ослабляет защитный эффект женского пола в развитии сердечных заболеваний и нефропатии [271]. По-видимому, это прежде всего связано с разными возрастными характеристиками изучаемых групп. Пожилой возраст, являясь предиктором тяжелого заболевания COVID-19, часто сопровождается тяжелыми атипичными проявлениями сопутствующих заболеваний и их сочетаний, которые усугубляет риск критических состояний при COVID-19 [272].

Наличие заболеваний бронхолегочной системы (БА и ХОБЛ) в группе дельта противоречит данным [273], согласно которым при инфекции дельта-варианта частота хронических заболеваний легких как сопутствующего заболевания значительно ниже по сравнению с уханьским.

Процесс фенотипирования описанной группы позволяет сделать несколько практических предположений и обобщений. Пациенты рассматриваемых когорт получали лечение в условиях стационара, принадлежали к группе риска по тяжелому течению SARS-CoV-2 независимо от штамма и получали СТ и оптимальный алгоритм терапии блокаторами анти-IL-6R, разработанный на опыте ведения больных с уханьским штаммом [70]. Дельта SARS-CoV-2 обладает более высокой вирусной нагрузкой, более коротким инкубационным периодом и более длительной вирусной элиминацией, чем другие известные варианты или штаммы «дикого» типа, что обуславливает большую трансмиссивность [274]. Снижение эффекта блокаторов анти-IL-6R в группе дельта, по-видимому, связано со смещением «окна возможностей». Дельта-вариант SARS-CoV-2 может вызывать тяжелые формы заболевания на фоне атипичных катаральных симптомов (боль в горле), незначительных первых проявлений со стороны «нелегочных» органов в результате ослабления вирусемического воздействия [273]. Недооценка предикторов тяжести течения инфекции при дельта-штамме самим пациентом и клиницистами определяла более поздние сроки госпитализации, как следствие, произошел сдвиг сроков введения и снижение эффективности применения анти-IL-6R терапии.

Полученные данные подтвердили ранее установленные принципы эффективного применения ТЦЗ и САР: раннее начало введения (не позже 7–8 дня заболевания); контроль основных маркеров начала «ЦШ»; пороговое значение СРБ 30 мг/л.

Выявленные коморбидные состояния у пациентов старшей возрастной группы (сердечно-ССЗ 47%, ожирение 31%, СД 8%, ХОБЛ 5% и заболевания почек 12%) обладают постоянным эндогенным воздействием аномальной метаболической среды, приводя к стойким нарушениям врожденного и адаптивного иммунитета, дополнительно провоцируя и способствуя раннему развитию гипервоспалительных синдромов. Приоритетной задачей специалистов амбулаторного

звена, включая эпидемиологов, является построение алгоритмов экспресс-выявления и urgentной госпитализации пациентов из групп риска с сопутствующими хроническими заболеваниями, позволяющих получить помощь в проведении необходимого лечения до наступления трудно корригируемых или необратимых негативных последствий.

Частота развития ПКС у госпитализированных с COVID-19 пациентов составила 12,2% из 12324 пациентов, пролеченных в период с 01.03. 2020 по 01.01.2021 и с 01.07.2021 по 31.12.2021 в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», что сопоставимо с данными других авторов: Daugherty S. с соавторами [59] отмечают, что 14% пациентов, которые были инфицированы SARS-CoV-2 (27 074 из 193 113), имели по крайней мере один ПКС, который требовал медицинской помощи. Молодые люди (в возрасте ≤ 50 лет), те, у кого ранее не было заболеваний, и лица, инфицированные SARS-CoV-2, не поступившие в больницу, также подвергались риску новых клинических последствий после острой инфекции. В нашей когорте пациентов до 50 лет также выявлен достаточно обширный спектр впервые выявленных диагнозов, таких как ГБ, бронхиты, ЦВБ, нарушение ВНС, нарушения со стороны менструального цикла (57,7% респондентов были женщины). По данным многих авторов симптомы длительного ковида включают усталость, одышку, осложнения со стороны ССЗ, когнитивные нарушения, нарушения сна, мышечную боль, проблемы с концентрацией внимания и головную боль [60, 245, 275].

В исследуемой когорте пациентов в профиле вновь выявленных заболеваний в рамках ПКС преобладали поражения сосудов головного мозга, хронический бронхит, ГБ, ХСН, расстройство ВНС. Однако при распределении пациентов на возрастные группы у пациентов до 35 лет доминировали: нарушение менструального цикла (57,7% были женщины), бронхит, ГБ, расстройства ВНС; а в группе 35–50 лет — ГБ, бронхит, ЦВБ и расстройства ВНС. Впервые выявлена корреляция развития ПКС с проводимой терапией. Так, у госпитализированных с COVID-19 пациентов, получавших анти-IL-6R-терапию, ПКС возникал статистически значимо реже 10,8 % ($p = 0,01$) по сравнению с пациентами со СТ — 12,7%. У пациентов, получающих СТ, заболевание протекало более длительно, с акцентом на более тяжелые пульмонологические заболевания в дебюте ПКС (включая интерстициальное поражение легких и плевры), возможно, назначение анти-IL-6R-терапии профилактирует развитие некоторых заболеваний. В настоящее время общепризнанных лекарственных средств, направленных на борьбу с ПКС, не существует, и врачебный арсенал ограничен в первую очередь симптоматической терапией [276]. Именно поэтому исследования новых, патогенетически обоснованных возможностей предотвращения развития ПКС или облегчения его течения представляют несомненную клиническую важность. Гипотеза о возможности использования биологической терапии у госпитализированных с COVID-

19 пациентов в качестве метода профилактики ПКС стала дополнительным основанием для использования этих препаратов, и в первую очередь средств, направленных на прерывание сигнального каскада одного из основных провоспалительных цитокинов — IL-6.

Дополнительным аргументом в пользу уже имеющихся данных по безопасности приема анти-IL-6R-терапии служит незарегистрированные развившиеся грибковые и бактериальные заболевания в рамках ПКС, в отличие от мнения ряда других авторов, выступающих противниками назначения блокаторов IL-6R [21–23, 35]. Также выявлена корреляция между возникающими постковидными группами диагнозов и фактом приема антицитокиновой терапии, что требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Определены предикторы неблагоприятного течения заболевания у госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19, при инициации анти-IL-6R-терапии: возраст более 60 лет (ДИ 95%), объем поражения легких 50% и более (ДИ 95%), повышенный уровень IL-6 ($p = 0,04$), сочетание лимфопении $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$ и СРБ > 30 мг/л, ЛДГ > 400 Ед/л ($p = 0,02$), исходная тяжесть по шкале NEWS2 3 балла (ДИ 95%).
2. Предложена адаптированная шкала cHIS, позволяющая клинично-лабораторно оценить прогноз течения заболевания, и доказана предиктивная информативность порога шкалы cHIS (Me cHIS ≥ 2 баллов в первые сутки госпитализации статистически значимо являлась предиктором неблагоприятного исхода; cHIS > 2 баллов в другие дни госпитализации — показатель для своевременного рассмотрения патогенетической анти-IL-6R терапии, $p = 0,002$), определена статистически значимая прямая корреляция между снижением значений субпопуляций Т-хелперов (CD3+CD4+) $p = 0,01$, цитотоксичных Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) с лимфопенией $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$;
3. Применение патогенетической (анти-IL-6R) терапии способствует снижению смертности ($p < 0,001$), уменьшению длительности госпитализации ($p = 0,004$) и нахождения на ИВЛ ($p < 0,001$) по сравнению с СТ и специфической противовирусной иммунотерапией;
4. При сравнении спектра предикторов неблагоприятного исхода между штаммами SARS-CoV-2 (дельта и ухань) достоверных различий не получено;
5. ПКС развивается примерно в 12,2% в анализируемой когорте, анти-IL-6R-терапия сокращает длительность заболевания ($p < 0,001$), снижает риски развития ПКС ($p = 0,01$), включая интерстициальное поражение легких и плевры, а также обладает удовлетворительным профилем безопасности в период острого заболевания и до 180 дней наблюдательного периода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение блокаторов IL-6R наиболее эффективно на ранних этапах развития синдрома высвобождения цитокинов.
2. Алгоритм (Рисунок 40) определения показания назначения блокаторов IL-6R пациентам, госпитализированным со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 в первый день госпитализации, включает: определить день болезни; оценить фенотип пациента с учетом циркулирующего штамма, возраста, коморбидных состояний, включая определение СРБ и лимфоцитов, оценить состояние пациента по шкале NEWS2 и sHIS. Если по результатам обследования пациент находится в группе риска по развитию гипервоспалительного синдрома или угрожаем по негативному прогнозу назначить блокаторы IL-6R,
3. Повышенный уровень IL-6, коррелирует с уровнем СРБ (≥ 40 мг/л, $p = 0,003$), так как определение уровня IL-6 зачастую является труднодоступным методом, в рутинной практике целесообразно ориентироваться на уровень СРБ,
4. Иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3+CD4+ и CD3+CD8+) является дорогостоящим и труднодоступным методом, в рутинной практике целесообразно ориентироваться на лимфопению $\leq 1 \times 10^9$ /л,
5. Шкала sHIS показана для внедрения в рутинную клиническую практику стационаров, профилированных по оказанию помощи госпитализированным пациентам с SARS-CoV-2 (оценку шкалы sHIS рекомендуется проводить один раз, преимущественно в первые сутки госпитализации по необходимости с повтором на 3 сутки для коррекции терапии, sHIS ≥ 2 баллов является показанием для инициации/усиления анти-IL-6R терапии),
6. Применение анти-IL-6R-терапии в острый период SARS-CoV-2 оказывает профилактический эффект на развитие долгосрочных последствий инфекции, снижая частоту развития проявлений ПКС.

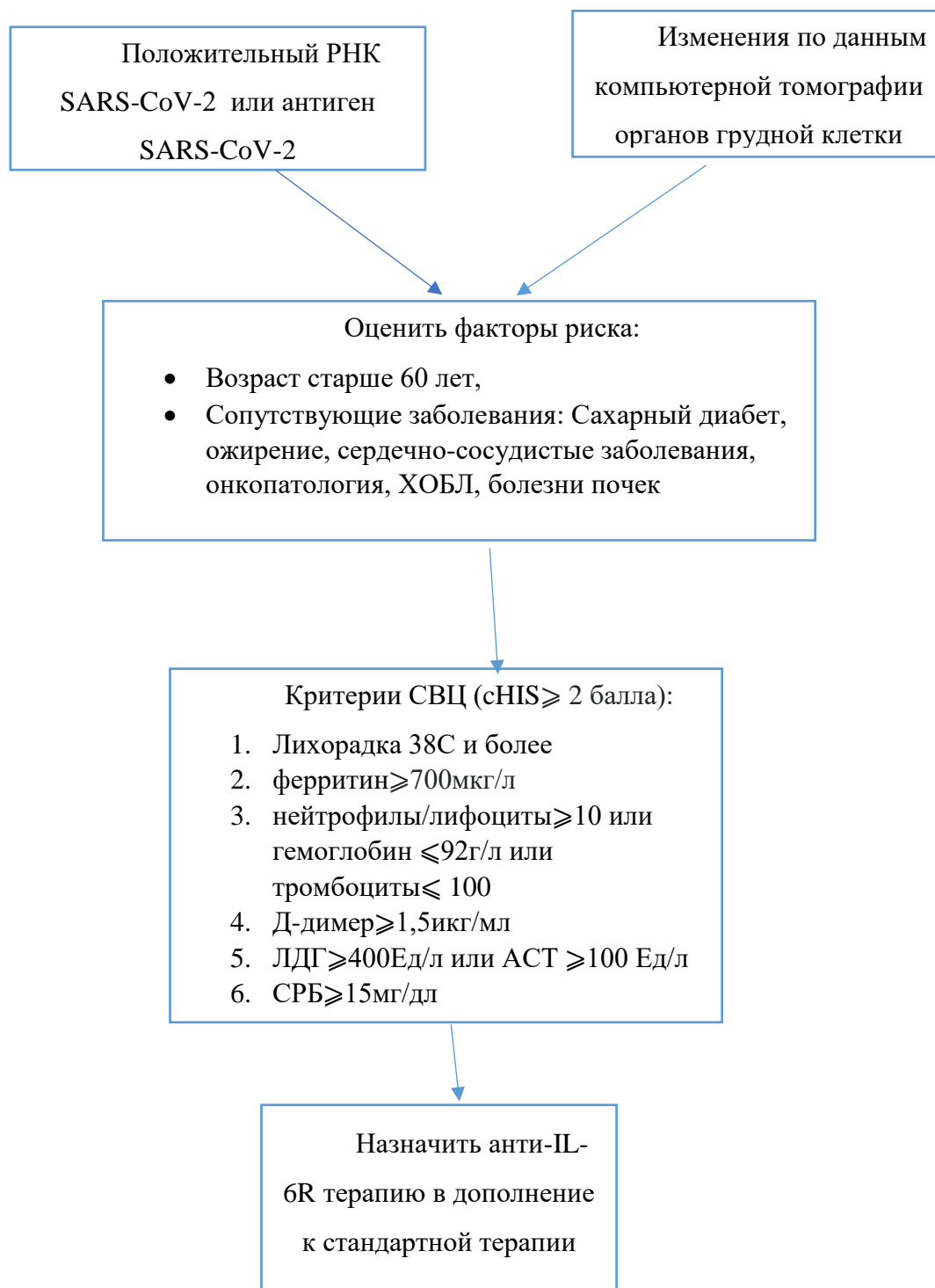


Рисунок 40 — Алгоритм назначения анти-IL-6R терапии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НКИ — новая коронавирусная инфекция

SARS-Cov-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) — тяжелый острый респираторный синдром

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения

COVID-19 — новая коронавирусная инфекция 2019 года

IL — интерлейкин

IL-R — рецептор к интерлейкину

САР — Сарилумаб

ТЦЗ — Тоцилизумаб

МАТ — моноклональные антитела

ОКЗ — олокизумаб

САМ — синдром активации макрофагов

СВЦ — синдром высвобождения цитокинов

ВМР — Временные методические рекомендации по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции

«ЦШ» — «цитокиновый шторм»

СТ — стандартная терапия

СРБ — С-реактивный белок

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

СД — сахарный диабет

ГБ — гипертоническая болезнь

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия

МКБ-10 — Международная классификация болезней десятого пересмотра

ПКС — постковидный синдром

сNIS — шестикритериальная аддитивная клиническая шкала

КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки

ПЦР — полимеразно-цепная реакция

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

АСТ — аспаратаминотрансаминаза

ОИТ — отделение интенсивной терапии

ЛС — лекарственное средство

АПФ II — Ангиотензин-превращающий фермент II

SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome, SARS) — тяжелый острый респираторный синдром

MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) — Ближневосточный респираторный синдром

NK-клетки — натуральные киллеры

чАПФ II — человеческой АПФ II

IgM — иммуноглобулины класса M

КС — кортикостероиды

ГФЛ — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

CAR-T клетки (*Chimeric antigen receptor* или сокращённо *CAR*) — это рекомбинантный гибридный белок, сочетающий фрагмент антитела, обладающий способностью очень избирательно связываться с конкретными антигенами, с сигнализирующими доменами, способными активировать T-клетки

ФНО- α — фактор некроза опухоли- α

ИФН- γ — интерферон- γ

sIL-6R — растворимый рецептор интерлейкина 6

mIL-6R — мембраносвязанный рецептор интерлейкина 6

gp-130 — гликопротеин 130 — представляет собой трансмембранный белок, который является основателем класса всех цитокиновых рецепторов

JAK-STAT-3 — трансдуктор сигнала и активатор транскрипции

JAK — янус-киназы

IgG — иммуноглобулины класса G

МВ — механическая вентиляция

p (англ. *P-value*) — p-уровень значимости, p-критерий

IQR — межквартильный интервал

ДИ — доверительный интервал

НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

НЯ — нежелательное явление

АЛТ — аланин-трансаминаза

suPAR — Рецептор растворимой урокиназы-активатора плазминогена

NEWS2 (National Early Warning Score) — шкала раннего реагирования

ХБП — хроническая болезнь почек

Off-label — использование лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению

CovRec — реконвалесценты COVID-19

ИРИ (CD4/CD8) — иммунорегуляторный индекс

CD3+CD8+ — Т-цитотоксические

CD3+CD4+ — Т-хелперы

НР — неблагоприятные реакции

Me — медиана

KB — кривые выживаемости

OR — отношение шансов

ROC — кривая ошибок

AUC — площадь под кривой ошибок

CN — китайский штамм

IN — индийский штамм

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ВНС — вегетативная нервная система

ЦВБ — цереброваскулярная болезнь

ОВИН — общий переменный иммунодефицит

ВНА — вируснейтрализующие антитела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019 / C. Chen, X. R. Zhang, Z. Y. Ju, [et al.]//Zhonghua shao shang za zhi. Zhonghua shaoshang zazhi. Chinese journal of burns. — 2020. — Vol. 36. — № 6. — P. 471–475.
2. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, [et al.]//The Lancet. — 2020. — Vol. 395. — № 10229. — P. 1033–1034.
3. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li, [et al.]// Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2020. — Vol. 117. — № 20. — P. 10970–10975.
4. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China / Q. Zhang, Y. Wang, C. Qi, [et al.]// Journal of Medical Virology. — 2020. — Vol. 92. — № 6. — P. 540–545.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, [et al.]//The Lancet. — 2020. — Vol. 395. — № 10223. — P. 497–506.
6. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong, [et al.]//The Lancet. — 2020. — Vol. 395. — № 10223. — P. 507–513.
7. Grasselli, G. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response / G. Grasselli, A. Pesenti, M. Cecconi//Journal of the American Medical Association. — 2020. — Vol. 323. — № 16. — P. 1545–1546.
8. Cai, X. An Insight of comparison between COVID-19 (2019-nCoV disease) and SARS in pathology and pathogenesis / X. Cai // OSF Preprints. Дата публикации 20.02.2020. URL: <https://osf.io/preprints/osf/hw34x> (дата обращения 01.12.2022).
9. 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, [et al.]//Intensive Care Medicine. — 2020. — Vol. 46. — № 5. — P. 846–848.
10. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du, [et al.]//The Lancet. — 2020. — Vol. 395. — № 10229. — P. 1054–1062.
11. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial / P.-L. Tharaux, G. Pialoux, A. Pavot, [et al.]//The Lancet Respiratory Medicine. — 2021. — Vol. 9 — № 3. — P. 295–304.
12. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-

- 19)». Версия 15 от 22.02.2022 // Министерство здравоохранения Российской Федерации.
URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (дата обращения 01.12.2022).
13. Scott, L. J. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis / L. J. Scott // *Drugs*. — 2017. — Vol. 77. — № 17. — P. 1865–1879.
14. Nellan, A. Paving the road ahead for CD19 CAR T-cell therapy / A. Nellan, D. W. Lee // *Current Opinion in Hematology*. — 2015. — Vol. 22 — № 6. — P. 516–520.
15. Kotch, C. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome / C. Kotch, D. Barrett, D. T. Teachey // *Expert Review of Clinical Immunology*. — 2019. — Vol. 15 — № 8. — P. 813–822.
16. Merad, M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J. C. Martin // *Nature Reviews Immunology*. — 2020. — Vol. 20 — № 6. — P. 355–362.
17. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study / C. Campochiaro, E. Della-Torre, G. Cavalli, [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. — 2020. — Vol. 76. — P. 43–49.
18. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience / P. Luo, Y. Liu, L. Qiu, [et al.] // *Journal of Medical Virology*. — 2020. — Vol. 92. — № 7. — P. 814–818.
19. Mortality due to COVID-19 during the pandemic: A comparison of first, second and third SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE) / V. Zuccaro, M. Colaneri, E. Asperges, [et al.] // *Heliyon*. — 2022. — Vol. 8. — № 2. — Art. e08895.
20. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care / L. Quartuccio, A. Sonaglia, D. McGonagle, [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. — 2020. — Vol. 129. — Art. 104444.
21. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes / D. E. Leisman, L. Ronner, R. Pinotti, [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2020. — Vol. 8. — № 12. — P. 1233–1244.
22. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19 / F. A. Khan, I. Stewart, L. Fabbri, [et al.] // *Thorax*. — 2021. — Vol. 76. — № 9. — P. 907–919.
23. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: a meta-analysis and meta-regression / E. Tharmarajah, A. Buazon, V. Patel, [et al.] // *Journal of Infection*. — 2021. — Vol. 82. — № 5. — P. 178–185.

24. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu, [et al.]//*Journal of Infection*. — 2020. — Vol. 81. — № 2. — P. e16–e25.
25. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients / J. Solis-García Del Pozo, M. F. Galindo, E. Nava, [et al.]//*European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2020. — Vol. 24. — № 13. — P. 7475–7484.
26. Kaye, A. G. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review / A. G. Kaye, R. Siegel//*PeerJ*. 2020. — Vol. 8. — Art. e10322.
27. COVIDOSE: Low-dose tocilizumab in the treatment of Covid-19 / G. W. Strohbehn, B. L. Heiss, S. J. Rouhani, [et al.]//*MedRxiv: The Preprint Server of Health Sciences*. Дата публикации 26.07.2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20157503v1> (дата обращения 01.12.2022).
28. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19 / Sciascia S., F. Aprà, A. Baffa, [et al.]//*Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2020. — Vol. 38. — № 3. — P. 529–532.
29. Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: preliminary results from SMAteo COvid19 Registry (SMACORE) / M. Colaneri, L. Bogliolo, P. Valsecchi, [et al.]//*Microorganisms*. — 2020. — Vol. 8. — № 5. — Art. 695.
30. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Sh.-H. Lan, Ch-Ch. Lai, H.-T. Huang, [et al.]//*International Journal of Antimicrobial Agents*. — 2020. — Vol. 56. — № 3. — Art. 106103.
31. COVIDOSE: a phase II clinical trial of low-dose tocilizumab in the treatment of noncritical COVID-19 pneumonia / G. W. Strohbehn, B. L. Heiss, S. J. Rouhani, [et al.]//*Clinical Pharmacology & Therapeutics*. — 2021. — Vol. 109. — № 3. — P. 688–696.
32. Benefits of early aggressive immunomodulatory therapy (tocilizumab and methylprednisolone) in COVID-19: Single center cohort study of 685 patients / L. Buzon-Martín, M. Montero-Baladía, P. Delgado-López, [et al.]//*Journal of Translational Autoimmunity*. — 2021. — Vol. 4. — Art. 100086.
33. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / O. Abani, A. Abbas, F. Abbas, [et al.]//*The Lancet*. — 2021. — Vol. 397. — № 10285. — P. 1637–1645.
34. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19 the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial / O. Abani, A. Abbas, F. Abbas, [et al.]// *MedRxiv: The Preprint Server of Health Sciences*. Дата публикации

- 26.07.2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v1> (дата обращения 01.12.2022).
35. Dramatic improvement after tocilizumab of severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome / M.-H. Odièvre, C. de Marcellus, H. D. Le Pointe, [et al.]// *American Journal of Hematology*. — 2020. — Vol. 95. — № 8. — P. E192–E194.
36. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 2019)». Версия 4 (27.03.2020). Доступ по подписке из правовой системы «Гарант». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73712452/> (дата обращения 01.12.2022).
37. Interim clinical commissioning policy: tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults) // National Institute for Health and Care Excellence (England). Дата публикации 22.02.2021. URL: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rps-v2.pdf> (дата обращения 01.12.2022).
38. Interim clinical commissioning policy: sarilumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults) // National Institute for Health and Care Excellence (England). Дата публикации 22.02.2021. URL: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1142-interim-clinical-commissioning-policy-sarilumab-rps-v2.pdf> (дата обращения 01.12.2022).
39. COVID-19 treatment guidelines: do they really reflect best medical practices to manage the pandemic? / F. Jirjees, A. K. Saad, Z. Al Hano, [et al.]// *Infectious Disease Reports*. — 2021. — Vol. 13. — № 2. — P. 259–284.
40. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard // World Health Organization. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения 07.10. 2021).
41. COVID-19 ICU Patient Management // COVIDProtocol : медицинский сайт. URL: <https://covidprotocols.herokuapp.com/pdf/Covid-19%20ICU%20Guide.pdf> (дата обращения 22.11.2022).
42. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review / L. Ghosn, A. Chaimani, T. Evrenoglou, [et al.]// *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2021. — Vol. 3. — № 3. — Art. CD013881.
43. Khiali, S. A comprehensive review on sarilumab in COVID-19 / S. Khiali, A. Rezagholizadeh, T. Entezari-Maleki// *Expert Opinion on Biological Therapy*. — 2021. — Vol. 21. — № 5. — P. 615–626.
44. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study/ E. Della-Torre, C. Campochiaro, G. Cavalli, [et al.]// *Annals of the rheumatic diseases*. — 2020. — Vol. 79. — № 10. — P. 1277–1285.

45. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia / E. Gremese, A. Cingolani, S. L. Bosello, [et al.]//*EClinicalMedicine*. — 2020. — Vol. 27. — Art. 100553.
46. COVID-19 pneumonia treated with sarilumab: a clinical series of eight patients / M. Benucci, G. Giannasi, P. Cecchini, [et al.]//*Journal of Medical Virology*. — 2020. — Vol. 92. — № 11. — P. 2368–2370.
47. Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy / V. Montesarchio, R. Parrela, C. Iommelli, [et al.]//*Journal for Immunotherapy of Cancer*. — 2020. — Vol. 8. — № 2. — Art. e001089.
48. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / F.-X. Lescure, H. Honda, R. A. Fowler, [et al.]//*The Lancet Respiratory Medicine*. — 2021. — Vol. 9. — № 5. — P. 522–532.
49. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions / Y. Jamilloux, T. Henry, A. Belot, [et al.]//*Autoimmunity Reviews*. — 2020. — Vol. 19. — № 7. — P. 102567.
50. Stockman, L. J. SARS: systematic review of treatment effects / L. J. Stockman, R. Bellamy, P. Garner//*PLoS Medicine*. 2006. — Vol. 3. — № 9. — Art. e343.
51. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu, [et al.]//*Journal of the American Medical Association*. — 2020. — Vol. 323. — № 11. — P. 1061–1069.
52. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu, [et al.]//*New England Journal of Medicine*. — 2020. — Vol. 382. — № 18. — P. 1708–1720.
53. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, [et al.]//*New England Journal of Medicine*. — 2020. — Vol. 382. — № 8. — P. 727–733.
54. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease / W. Liu, Z.-W. Tao, L. Wang, [et al.]//*Chinese Medical Journal*. — 2020. — Vol. 133. — № 9. — P. 1032–1038.
55. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review / D. Wolff, S. Nee, N. S. Hickey, [et al.]//*Infection*. — 2021. — Vol. 49. — № 1. — P. 15–28.
56. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall, [et al.]//*The Lancet Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 22. — № 4. — P. e102–e107.

57. Evaluating and caring for patients with post-COVID conditions: interim guidance: patient history and physical exam // Centers for Disease Control and Prevention. URL: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/107148/cdc_107148_DS1.pdf (дата обращения 01.12.2022).
58. International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Alphabetical index. — Vol. 3. — Geneva: World Health Organization, 2004. — ISBN 978-92-4-154654-6. — 811 p. — Текст: непосредственный.
59. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study / S. E. Daugherty, Y. Guo, K. Heath, [et al.] // *British Medical Journal*. — 2021. — Vol. 373. — Art. n1098.
60. Long covid — mechanisms, risk factors, and management / H. Crook, S. Raza, J. Nowell, [et al.] // *British Medical Journal*. — 2021. — Vol. 374. — Art. n1648.
61. Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes / H. Zhang, C. Zang, Z. Xu, [et al.] // *Nature Medicine*. — 2023. — Vol. 29. — № 1. — P. 226–235.
62. Post-acute COVID-19 syndrome / D. Montani, L. Savale, N. Noel, [et al.] // *Nature medicine*. — 2021. — Vol. 27. — № 4. — P. 601–615.
63. Baig, A. M. Chronic COVID syndrome: Need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers / A. M. Baig // *Journal of Medical Virology*. — 2020. — Vol. 93. — № 5. — P. 2555–2556.
64. Nath, A. Long-haul COVID / A. Nath // *Neurology*. — 2020. — Vol. 95. — № 13. — P. 559–560.
65. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2020. — Vol. 324. — № 6. — P. 603–605.
66. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis / R. Verity, L. C. Okell, I. Dorigatti, [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 20. — № 6. — P. 669–677.
67. Насонов, Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет / Е. Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. — 2021. — Т. 59. — № 1. — С. 5–30.
68. A guide to immunotherapy for COVID-19 / F. L. van de Veerdonk, E. Giamarellos-Bourboulis, P. Pickkers, [et al.] // *Nature Medicine*. — 2022. — Vol. 28. — № 1. — P. 39–50.
69. Siddiqi, H. K. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal / H. K. Siddiqi, M. R. Mehra // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2020. — Vol. 39. — № 5. — P. 405–407.
70. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M. J. Moore, N. Vasilieva, [et al.] // *Nature*. — 2003. — Vol. 426. — № 6965. — P. 450–454.

71. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li, [et al.]//The Lancet. — 2020. — Vol. 395. — № 10224. — P. 565–574.
72. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2 / S. Prasad, V. Potdar, S. Cherian, [et al.]//The Indian Journal of Medical Research. — 2020. — Vol. 151. — № 2–3. — P. 241–243.
73. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu, [et al.]//Nature. 2020. — Vol. 579. — № 7798. — P. 265–269.
74. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease / Y. Yi, P. N. P. Lagniton, S. Ye, [et al.]//International Journal of Biological Sciences. — 2020. — Vol. 16. № 10. — P. 1753–1766.
75. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions / A. Jafarzadeh, P. Chauhan, B. Saha, [et al.]//Life Sciences. — 2020. — Vol. 257. — Art. 118102.
76. Xu, J. Expression of ACE2 in human neurons supports the neuro-invasive potential of COVID-19 virus // J. Xu, E. Lazartigues//Cellular and Molecular Neurobiology. — 2020. — Vol. 42. — № 1. — P. 305–309.
77. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report / C. Vollono, E. Rollo, M. Romozzi, [et al.]//Seizure. — 2020. — Vol. 78. — P. 109–112.
78. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts / J. Wang, M. Jiang, X. Chen, [et al.]//Journal of Leukocyte Biology. — 2020. — Vol. 108. — № 1. — P. 17–41.
79. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion / X. Wang, W. Xu, G. Hu, [et al.]//Cellular and Molecular Immunology. — 2020. — Vol. 17. — № 8. — P. 894.
80. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu, [et al.]//The Lancet Respiratory Medicine. — 2020. — Vol. 8. — № 5. — P. 475–481.
81. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J.-J. Zhang, X. Dong, Y.-Y. Cao, [et al.]//Allergy. — 2020. — Vol. 75. — № 7. — P. 1730–1741.
82. Fang, L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth//The lancet respiratory medicine. — 2020. — Vol. 8. — № 4. — Art. e21.
83. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 / Y. Liu, L.-M. Wan, [et al.]//The Lancet Infectious Diseases. 2020. — Vol. 20. — № 6. — P. 656–657.

84. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2 / M. Catanzaro, F. Fagiani, M. Racchi, [et al.]//*Signal Transduction and Targeted Therapy*. — 2020. — Vol. 5. — № 1. — Art. 84.
85. Lippi, G. COVID-19: unravelling the clinical progression of nature's virtually perfect biological weapon / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, B. M. Henry//*Annals of Translational Medicine*. — 2020. — Vol. 8. — № 11. — Art. 693.
86. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]//*Российский кардиологический журнал*. — 2021. — № 10. — С. 86–98.
87. Львов, Д. К. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром / Д. К. Львов, Л. В. Колобухина, П. Г. Дерябин//*Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. — 2015. — № 4. — № 13. — С. 35–42.
88. Чучалин, А. Г. Синдром острого повреждения легких / А. Г. Чучалин//*Пульмонология*. — 2007. — № 1. — С. 5–11.
89. Коронавирус SARS — возбудитель атипичной пневмонии: Информационный экспресс-бюллетень. Временные методические рекомендации / В. И. Покровский [и др.]. — Москва: Русский врач, 2003. — С. 47 — Текст: непосредственный.
90. Yang, M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection / M. Yang // SSRN. Дата публикации 29.01.2020. URL: <https://ssrn.com/abstract=3527420> (дата обращения 01.12.2022).
91. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63 / I. Glowacka, S. Bertram, P. Herzog, [et al.]//*Journal of Virology*. — 2010. — Vol. 84. — № 2. — P. 1198–1205.
92. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / K. Kuba, Y. Imai, S. Rao, [et al.]//*Nature Medicine*. — 2005. — Vol. 11. — № 8. — P. 875–879.
93. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп / Д. С. Фомина, Н. Г. Потешкина, И. П. Белоглазова [и др.]//*Пульмонология*. — 2020. — Т. 30. — № 2. — С. 164–172.
94. Fajgenbaum, D. C. Cytokine storm / D. C. Fajgenbaum, C. H. June//*New England Journal of Medicine*. — 2020. — Vol. 383. — № 23. — P. 2255–2273.

95. Cytokine release syndrome: current perspectives / H. Murthy, M. Iqbal, J. C. Chavez, [et al.]// *ImmunoTargets and Therapy*. — 2019. — Vol. 8. — P. 43–52.
96. Cytokine release syndrome / A. Shimabukuro-Vornhagen, P. Gödel, M. Subklewe, [et al.]// *Journal for Immunotherapy of Cancer*. — 2018. — Vol. 6. — № 1. — Art. 56.
97. Sen, E. S. Macrophage activation syndrome / E. S. Sen, S. L. N. Clarke, A. V. Ramanan// *The Indian Journal of Pediatrics*. — 2016. — Vol. 83. — № 3. — P. 248–253.
98. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy / C. Zanza, T. Romenskaya, A. C. Manetti, [et al.]// *Medicina*. — 2022. — Vol. 58. — № 2. — Art. 144.
99. Fajgenbaum, D. C. Novel insights and therapeutic approaches in idiopathic multicentric Castleman disease// *Blood*. — 2018. — Vol. 132. — № 22. — P. 2323–2330.
100. Xi, Y. Convalescent plasma therapy for COVID-19: a tried-and-true old strategy?// *Signal transduction and targeted therapy*. — 2020. — Vol. 5. — № 1. — P. 203.
101. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults / P. La Rosée, A. C. Horne, M. Hines, [et al.]// *Blood*. — 2019. — Vol. 133. — № 23. — P. 2465–2477.
102. Schulert, G. S. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies / G. S. Schulert, A. A. Grom// *Annual Review of Medicine*. — 2015. — Vol. 66. — P. 145–159.
103. CAR T cell–induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade / T. Giavridis, S. J. C. Van der Stegen, J. Eyquem, [et al.]// *Nature medicine*. — 2018. — Vol. 24. — № 6. — P. 731–738.
104. The immunology of macrophage activation syndrome / C. B. Crayne, S. Albeituni, K. E. Nichols, [et al.]// *Frontiers in immunology*. — 2019. — Vol. 10. — Art. 119.
105. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN- γ -producing lymphocytes and IL-6-and TNF- α -producing macrophages / A. D. Billiau, T. Roskams, R. V. Damme-Lombaerts, [et al.]// *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — № 4. — P. 1648–1651.
106. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells / M. Norelli, B. Camisa, G. Barbiera, [et al.]// *Nature Medicine*. — 2018. — Vol. 24. — № 6. — P. 739–748.
107. Channappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology / R. Channappanavar, S. Perlman// *Seminars in immunopathology*. — 2017. — Vol. 39. — № 5. — P. 529–539.
108. Yongzhi, X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue / X. Yongzhi// *Emerging Microbes & Infections*. — 2021. — Vol. 10. — № 1. — P. 266–276.

109. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling / A. Almeida de Jesus, S. W. Canna, Y. Liu, [et al.]// *Annual Review of Immunology*. — 2015. — Vol. 33. — P. 823–874.
110. Chousterman, B. G. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis / B. G. Chousterman, F. K. Swirski, G. F. Weber// *Seminars in immunopathology*. — 2017. — Vol. 39. — № 5. — P. 517–528.
111. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic / M. Soy, P. Atagündüz, I. Atagündüz, [et al.]// *Rheumatology International*. 2021. — Vol. 41. — № 1. — P. 7–18.
112. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy / D. T. Teachey, S. R. Rheingold, S. L. Maude, [et al.]// *Blood*. — 2013. — Vol. 121. — № 26. — P. 5154–5157.
113. Filipovich, A. H. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis / A. H. Filipovich, S. Chandrakasan// *Hematology/Oncology Clinics*. — 2015. — Vol. 29. — № 5. — P. 895–902.
114. Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome / N. Perez, J. L. Virelizier, F. Arenzana-Seisdedos, [et al.]// *The Journal of Pediatrics*. 1984. — Vol. 104. — № 4. — P. 569–573.
115. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence / S. Rahman, M. T. Villagomez Montero, K. Rowe, [et al.]// *Expert review of clinical pharmacology*. — 2021. — Vol. 14. — № 5. — P. 601–621.
116. Endothelial Activation and Blood–Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells Neurotoxicity Associated with CD19 CAR-T Cells / J. Gust, K. A. Hay, L.-A. Hanafi, [et al.]// *Cancer Discovery*. — 2017. — Vol. 7. — № 12. — P. 1404–1419.
117. Cytokine release syndrome associated with chimeric-antigen receptor T-cell therapy: clinicopathological insights / A. E. Obstfeld, N. V. Frey, K. Mansfield, [et al.]// *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. — 2017. — Vol. 130. — № 23. — P. 2569–2572.
118. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease / K.-L. Chan, S. Lade, H. Miles Prince, [et al.]// *Journal of Blood Medicine*. — 2016. — Vol. 7. — P. 145–158.
119. Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: are men weaker or women stronger? / R. Pivonello, R. S. Auriemma, C. Pivonello, [et al.]// *Neuroendocrinology*. — 2021. — Vol. 111. — № 11. — P. 1066–1085.
120. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China / J. Xu, X. Yang, L. Yang, [et al.]// *Critical Care*. 2020. — Vol. 24. — № 1. — P. 1–11.

121. COVID-19 and ethnicity: a novel pathophysiological role for inflammation / A. Vepa, J. P. Bae, F. Ahmed, [et al.]//*Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020. — Vol. 14. — № 5. — P. 1043–1051.
122. COVID-19 infection and haematological involvement: a review of epidemiology, pathophysiology and prognosis of full blood count findings / O. A. Violetis, A. M. Chasouraki, A. M. Giannou, [et al.]//*SN Comprehensive Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 2. — № 8. — P. 1089–1093.
123. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia, [et al.]//*Nature Reviews Immunology*. — 2020. — Vol. 20. — № 6. — P. 363–374.
124. Cao, W. COVID-19: towards understanding of pathogenesis / W. Cao, T. Li//*Cell research*. — 2020. — Vol. 30. — № 5. — P. 367–369.
125. Kishimoto, T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology / T. Kishimoto//*Annual Review of Immunology*. — 2005. — Vol. 23. — P. 1–21.
126. Molecular Cloning of the cDNAs for Interleukin-6/B Cell Stimulatory Factor 2 and Its Receptor / T. Hirano, T. Taga, K. Yamasaki, [et al.]//*Annals of the New York Academy of Sciences*. — 1989. — Vol. 557. — № 1. — P. 167–180.
127. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June//*Science*. 2020. — Vol. 368. — № 6490. — P. 473–474.
128. IL-6-encoding tumor antigen generates potent cancer immunotherapy through antigen processing and anti-apoptotic pathways / C.-Y. Hsieh, C.-A. Chen, C.-Y. Huang, [et al.]//*Molecular Therapy*. 2007. — Vol. 15. — № 10. — P. 1890–1897.
129. IL-6 regulates neutrophil trafficking during acute inflammation via STAT3 / C. A. Fielding, R. M. McLoughlin, L. McLeod, [et al.]//*The Journal of Immunology*. — 2008. — Vol. 181. — № 3. — P. 2189–2195.
130. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches / S. Rose-John, G. H. Waetzig, J. Scheller, [et al.]//*Expert Opinion on Therapeutic Targets*. — 2007. — Vol. 11. — № 5. — P. 613–624.
131. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine / S. Kang, M. Narazaki, H. Metwally, [et al.]//*Journal of Experimental Medicine*. — 2020. — Vol. 217. — № 5. — Art. e20190347.
132. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, Narazaki M., T. Kishimoto//*Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. — 2014. — Vol. 6. — № 10. — Art. a016295.
133. Atal, S., IL-6 inhibitors in the treatment of serious COVID-19: a promising therapy? / S. Atal, Z. Fatima//*Pharmaceutical Medicine*. — 2020. — Vol. 34. — № 4. — P. 223–231.

134. Jones, S. A. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer / S. A. Jones, B. J. Jenkins // *Nature Reviews Immunology*. — 2018. — Vol. 18. — № 2. — P. 773–789.
135. Liver regeneration induced by a designer human IL-6/sIL-6R fusion protein reverses severe hepatocellular injury / E. Galun, E. Zeira, O. Pappo, [et al.] // *The FASEB Journal*. — 2000. — Vol. 14. — № 13. — P. 1979–1987.
136. STAT3 activation via interleukin 6 trans-signalling contributes to ileitis in SAMP1/Yit mice / K. Mitsuyama, S. Matsumoto, S. Rose-John, [et al.] // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — № 9. — P. 1263–1269.
137. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* / F. J. Neumann, I. Ott, N. Marx. — 1997. — Vol. 17. — № 12. — P. 3399–3405.
138. Activation of gp 130 by IL-6/soluble IL-6 receptor induces neuronal differentiation / P. März, T. Herget, E. Lang, [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. — 1997. — Vol. 9. — № 12. — P. 2765–2773.
139. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients / X. Chen, B. Zhao, Y. Qu, [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 71. — № 8. — P. 1937–1942.
140. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 / T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreich, [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2020. — Vol. 146. — № 1. — P. 128–136.
141. Ascierto, P. A. IL-6 modulation for COVID-19: the right patients at the right time? / P. A. Ascierto, B. Fu, H. Wei // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. — 2021. — Vol. 9. — № 4. — Art. e002285.
142. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation / J. Chen, Q. Jiang, X. Xia, [et al.] // *Aging Cell*. — 2020. — Vol. 19. — № 7. — Art. e13168.
143. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor / Y. Li, W. Zhou, L. Yang, [et al.] // *Pharmacological research*. — 2020. — Vol. 157. — Art. 104833.
144. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a vital target for brain inflammation during the CO / X.-X. Yin, X.-R. Zheng, W. Peng, [et al.] // *ACS Chemical Neuroscience*. — 2020. — Vol. 11. — № 12. — P. 1704–1705.
145. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality / C. Zhang, Z. Wu, J.-W. Li, [et al.] // *International Journal of antimicrobial Agents*. — 2020. — Vol. 55. — № 5. — Art. 105954.

146. Targeting JAK-STAT signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19 / W. Luo, Y.-X. Li, L.-J. Jiang, [et al.]//Trends in pharmacological sciences. — 2020. — Vol. 41. — № 8. — P. 531–543.
147. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors / H. Han, Q. Ma, C. Li, [et al.]//Emerging Microbes & Infections. — 2020. — Vol. 9. — № 1. — P. 1123–1130.
148. Lagunas-Rangel, F. A. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients / F. A. Lagunas-Rangel, V. Chávez-Valencia//Journal of Medical Virology. — 2020. — Vol. 92. — № 10. — P. 1789–1790.
149. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Cai, [et al.]//JAMA Internal Medicine. — 2020. — Vol. 180. — № 7. — P. 934–943.
150. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 / Т. С. Круглова, Д. С. Фомина, Н. Г. Потешкина [и др.]//Терапевтический архив. 2021. — Т. 93. — № 11. — С. 1316–1324.
151. An updated overview of recent advances, challenges, and clinical considerations of IL-6 signaling blockade in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19 / R. Elahi, P. Karami, A. H. Heidary), [et al.]// International Immunopharmacology. — 2022. — Vol. 105. — Art. 108536.
152. Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: recommended medication for novel disease / H. Samaee, M. Mohsenzadegan, S. Ala, [et al.]//International Immunopharmacology. — 2020. — Vol. 89. — Art. 107018.
153. The role of antirheumatics in patients with COVID-19 / C. B. Nissen, S. Sciascia, D. De Andrade, [et al.]//The Lancet Rheumatology. — 2021. — Vol. 3. — № 6. — P. e447–e459.
154. Programmable and multi-targeted CARs: a new breakthrough in cancer CAR-T cell therapy / S. Tahmasebi, R. Elahi, E. Khosh, [et al.]//Clinical and Translational Oncology. — 2021. — Vol. 23. — № 6. — P. 1003–1019.
155. Brescia International Research and Training HUB (BIRTH). Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy / P. Toniati, S. Piva, M. Cattalini, [et al.]//Autoimmun Reviews. — 2020. — Vol. 19. — № 7. — Art. 102568.
156. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: survival and clinical outcomes / C. C. Price, F. L. Altice, Y. Shyr, [et al.]//Chest. — 2020. — Vol. 158. — № 4. — P. 1397–1408.

157. Utilizing tocilizumab for the treatment of cytokine release syndrome in COVID-19 / A. Hassoun, E. D. Thottacherry, J. Muklewicz, [et al.]//*Journal of Clinical Virology*. — 2020. — Vol. 128. — Art. 104443.
158. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study / T. Kewan, F. Covut, M. J. Al-Jaghbeer, [et al.]//*EClinicalMedicine*. — 2020. — Vol. 24. — Art. 100418.
159. Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients / L. M. Canziani, S. Trovati, E. Brunetta, [et al.]//*Journal of Autoimmunity*. — 2020. — Vol. 114. — Art. 102511.
160. Tocilizumab for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients: a matched retrospective cohort analysis / E. H. Ignatius, K. Wang, A. Karaba, [et al.]//*Open forum infectious diseases*. — 2021. — Vol. 8. — № 1. — Art. ofaa598.
161. Off-label real world experience using tocilizumab for patients hospitalized with COVID-19 disease in a regional community health system: a case-control study / M. Ramaswamy, P. Mannam, R. Comer, [et al.]//*MedRxiv: The Preprint Server of Health Sciences*. Дата публикации 19.05.2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.20099234v1> (дата обращения 01.12.2022).
162. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 / E. C. Somers, G. A. Eschenauer, J. P. Troost, [et al.]//*Clinical Infectious Diseases*. — 2021. — Vol. 73. — № 2. — P. e445–e454.
163. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) acute respiratory distress syndrome patients with tocilizumab administration / N. Wadud, N. Ahmed, M. Shergil, [et al.]//*MedRxiv: The Preprint Server of Health Sciences*. Дата публикации 16.05.2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20100081v1> (дата обращения 01.12.2022).
164. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients / T. Klopfenstein, S. Zayet, A. Lohse, [et al.]//*Medecine et Maladies Infectieuses*. — 2020. — Vol. 50. — № 5. — P. 397–400.
165. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis / R. Rossotti, G. Travi, N. Ughi, [et al.]//*Journal of Infection*. — 2020. — Vol. 81. — № 4. — P. e11–e17.
166. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study / N. Biran, A. Ip, J. Ahn, [et al.]//*The Lancet Rheumatology*. — 2020. — Vol. 2. — №10. — P. e603–e612.

167. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy / V. Morena, L. Milazzo, L. Oreni, [et al.]//European Journal of Internal Medicine. — 2020. — Vol. 76. — P. 36–42.
168. Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study / J. Eimer, J. Vesterbacka, A.-K. Svensson, [et al.]//Journal of Internal Medicine. — 2021. — Vol. 289. — № 3. — P. 434–436.
169. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case–controlled study / G. Rojas-Marte, M. Khalid, O. Mukhtar, [et al.]//QJM: An International Journal of Medicine. — 2020. — Vol. 113. — № 8. — P. 546–550.
170. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019 / R. Alattar, T. B. H. Ibrahim, S. H. Shaar, [et al.]//Journal of Medical Virology. — 2020. — Vol. 92. — № 10. — P. 2042–2049.
171. Tocilizumab challenge: a series of cytokine storm therapy experiences in hospitalized COVID-19 pneumonia patients / B. B. Uysal, H. Ikitimur, S. Yavuzer, [et al.]//Journal of Medical Virology. — 2020. — Vol. 92. — № 11. — P. 2648–2656.
172. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia / I. O. Rosas, N. Bräu, M. Waters, [et al.]//New England Journal of Medicine. — 2021. — Vol. 384. — № 16. — P. 1503–1516.
173. Effects of tocilizumab in critically ill patients with COVID-19: a quasi-experimental study / V. Carvalho, R. Turon, B. Gonçalves, [et al.]//MedRxiv: The Preprint Server of Health Sciences. Дата публикации 15.07.2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.13.20149328v1> (дата обращения 01.12.2022).
174. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial / O. Abani, A. Abbas, F. Abbas, [et al.]//The Lancet. — 2021. — Vol. 397. — № 10289. — P. 2049–2059.
175. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial / Y. M. Arabi, A. C. Gordon, L. P. G. Derde, [et al.]//Intensive Care Medicine. — 2021. — Vol. 47. — № 8. — P. 867–886.
176. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial / O. Hermine, X. Mariette, P.-L. Tharaux, [et al.]//JAMA Internal Medicine. — 2021. — Vol. 181. — № 1. — P. 32–40.
177. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA) / I. O. Rosas, N. Bräu, M. Waters, [et al.]//EClinicalMedicine. — 2022. — Vol. 47. — Art. 101409.

178. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia / C. Salama, J. Han, L. Yau, [et al.]//*New England Journal of Medicine*. — 2021. — Vol. 384. — № 1. — P. 20–30.
179. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial / V. C. Veiga, J. A. G. G. Prats, D. L. C. Farias, [et al.]//*British Medical Journal*. — 2021. — Vol. 372. — Art. n84.
180. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. Peng, M. Fu, H. Mei, [et al.]//*Journal of Medical Virology*. — 2021. — Vol. 93. — № 3. — P. 1620–1630.
181. Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19–related cytokine release syndrome: an observational cohort study / A. Mastroianni, S. Greco, G. Apuzzo, [et al.]//*EClinicalMedicine*. — 2020. — Vol. 24. P. 100410.
182. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study / I. O. Rosas, N. Bräu, M. Waters, [et al.]//*The Lancet Rheumatology*. — 2020. — Vol. 2. — № 8. — P. e474–e484.
183. Impact of late administration of corticosteroids in COVID-19 ARDS / N. Mongardon, M. Piagnerelli, D. Grimaldi, [et al.]//*Intensive care medicine*. — 2021. — Vol. 47. — № 1. — P. 110–112.
184. Biased and unbiased estimation of the average length of stay in intensive care units in the Covid-19 pandemic / N. Lapidus, X. Zhou, F. Carrat, [et al.]//*Annals of Intensive Care*. — 2020. — Vol. 10. № 1. — № 135.
185. Combination therapy with tocilizumab and corticosteroids for aged patients with severe COVID-19 pneumonia: a single-center retrospective study / F. López-Medrano, M. A. Pérez-Jacoiste Asín, M. Fernández-Ruiz, [et al.]//*International Journal of Infectious Diseases*. — 2021. — Vol. 105. — P. 487–494.
186. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report / J.-M. Michot, L. Albiges, N. Chaput, [et al.]//*Annals of Oncology*. — 2020. — Vol. 31. — № 7. — P. 961–964.
187. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19 / G. Serviddio, R. Villani, G. Stallone, [et al.]//*Therapeutic Advances in Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 13. — Art. 1756284820959183.
188. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19 / M. J. Pérez-Sáez, M. Blasco, D. Redondo-Pachón, [et al.]//*American Journal of Transplantation*. — 2020. — Vol. 20. — № 11. — P. 3182–3190.
189. Tocilizumab for severe COVID-19 in solid organ transplant recipients: a matched cohort study / M. R. Pereira, M. M. Aversa, M. A. Farr, [et al.]//*American Journal of Transplantation*. — 2020. — Vol. 20. — № 11. — P. 3198–3205.

190. IL-6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections / L. M. Kimmig, D. Wu, M. Gold, [et al.]//*Frontiers in Medicine*. — 2020. — Vol. 7. — Art. 583897.
191. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 / Т. В. Гома, А. Н. Калягин, О. В. Рыжкова, [и др.]//*Acta Biomedica Scientifica*. — 2022. — Т. 7. — № 5–2. — С. 86–95.
192. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 / В. Н. Антонов, Г. Л. Прибыткова, О. В. Игнатова [и др.]//*Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 12. — С. 148–154.
193. Эффективность таргетной терапии ингибитором IL-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом Sars-Cov-2 / Н. Г. Ганюкова, М. И. Ликстанов, М. В. Косинова, [и др.]//*Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2020. — Т. 5. — № 4. — С. 8–13.
194. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к IL-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование / С. С. Бобкова, А. А. Жуков, Д. Н. Проценко, [и др.]//*Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. — 2021. — № 1. — С. 69–76.
195. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов / П. И. Новиков, М. Ю. Бровко, Л. А. Акулкина, [и др.]//*Клиническая фармакология и терапия*. — 2022. — Т. 31. — № 2. — С. 51–56.
196. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial / B. Shakoory, J. A. Carcillo, W. W. Chatham, [et al.]//*Critical care medicine*. — 2016. — Vol. 44. — № 2. — P. 275–281.
197. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis / E. M. Elouseily, P. Weiser, C. B. Crayne, [et al.]//*Arthritis & Rheumatology*. — 2020. — Vol. 72. — № 2. — P. 326–334.
198. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome / P. Mehta, R. Q. Cron, J. Hartwell, [et al.]//*The Lancet Rheumatology*. — 2020. — Vol. 2. — № 6. — P. e358–e367.
199. Cheng, Z. J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know / Z. J. Cheng, J. Shan // *Infection*. — 2020. — Vol. 48. — № 2. — P. 155–163.
200. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / D. S. Hui, E. I. Azhar, T. A. Madani, [et al.]//*International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 91. — P. 264–266.

201. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome / C. K. Wong, C. W. K. Lam, A. K. L. Wu, [et al.]//*Clinical & Experimental Immunology*. — 2004. — Vol. 136. — № 1. — P. 95–103.
202. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile / W. H. Mahallawi, O. F. Khabour, Q. Zhang, [et al.]//*Cytokine*. 2018. — Vol. 104. — P. 8–13.
203. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration / A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff, [et al.]//*British Medical Journal*. — 2009. — Vol. 339. — Art. b2700.
204. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia / N. Rovina, K. Akinosoglou, J. Eugen-Olsen, [et al.]//*Critical Care*. — 2020. — Vol. 24. — № 1. — Art. 187.
205. Soluble urokinase receptor (SuPAR) in COVID-19-related AKI, [et al.]//*Journal of the American Society of Nephrology*. — 2020. — Vol. 31. — № 11. — P. 2725–2735.
206. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19 / E. Kyriazopoulou, P. Panagopoulos, S. Metallidis, [et al.]//*Elife*. — 2021. — Vol. 10. — Art. e66125.
207. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial / E. Kyriazopoulou, G. Poulakou, H. Milionis, [et al.]//*Nature medicine*. — 2021. — Vol. 27. — № 10. — P. 1752–1760.
208. Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе / А. И. Хрипун, А. В. Старшинин, Ю. О. Антипова, [и др.]//*Терапевтический архив*. — 2022. — Т. 94. — № 5. — С. 668–674.
209. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / L. Walz, A. J. Cohen, A. P. Rebaza, [et al.]//*BMC infectious diseases*. — 2021. — Vol. 21. — № 1. — Art. 47.
210. Use of Janus kinase inhibitors in COVID-19: a prospective observational series in 522 individuals / O. Melikhov, T. Kruglova, K. Lytkina, [et al.]//*Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2021. — Vol. 80. — № 9. — P. 1245–1246.
211. Unlap, T. Inhibition of NFκB DNA binding activity by glucocorticoids in rat brain / T. Unlap, R. S. Jope//*Neuroscience Letters*. — 1995. — Vol. 198. — № 1. — P. 41–44.
212. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature / G. U. Meduri, L. Bridges, M.-C. Shih, [et al.]//*Intensive Care Medicine*. — 2016. — Vol. 42. — № 5. — P. 829–840.

213. An assessment of the effects of glucocorticoids on degranulation, chemotaxis, binding to vascular endothelium and formation of leukotriene B4 by purified human neutrophils / R. P. Schleimer, H. S. Freeland, S. P. Peters, [et al.]// *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 1989. — Vol. 250. — № 2. — P. 598–605.
214. Centrella, M. Glucocorticoid regulation of transforming growth factor beta 1 activity and binding in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone / M. Centrella, T. L. McCarthy, E. Canalis// *Molecular and cellular biology*. — 1991. — Vol. 11. — № 9. — P. 4490–4496.
215. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness / M. Rubio-Rivas, M. Ronda, A. Padulles, [et al.]// *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 101. — P. 290–297.
216. Tocilizumab and corticosteroids for COVID-19 treatment in elderly patients / O. Abani, A. Abbas, F. Abbas, [et al.]// *Journal of Gerontology and Geriatrics*. — 2020. — Vol. 68. — P. 197–203.
217. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients / P. Mattos-Silva, N. S. Felix, P. L. Silva, [et al.]// *Respiratory Physiology & Neurobiology*. — 2020. — Vol. 280. — Art. 103492.
218. Prescott, H. C. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: evidence and hope during the pandemic / H. C. Prescott, T. W. Rice// *Journal of the American Medical Association*. — 2020. — Vol. 324. — № 13. — P. 1292–1295.
219. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6 от 28.04.2020 // Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения 01.12.2022).
220. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou, [et al.]// *JAMA Internal Medicine*. — 2020. — Vol. 180. — № 8. — P. 1081–1089.
221. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal / L. Wynants, B. V. Calster, G. S. Collins, [et al.]// *British Medical Journal*. — 2020. — Vol. 369. — Art. m1328.
222. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, L. M. W. Lui, [et al.]// *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. — 2020. — Vol. 80. — № 6. — P. 441–447.
223. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis / J. Zhu, J. Pang, P. Ji, [et al.]// *Journal of Medical Virology*. — 2021. — Vol. 93. — № 1. — P. 35–37.

224. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- γ treatment / W. D. Döcke, F. Randow, U. Syrbe, [et al.]// *Nature medicine*. — 1997. — Vol. 3. — № 6. — P. 678–681.
225. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / R. Mao, Y. Qiu, J.-S. He, [et al.]// *Journal of Medical Virology*. — 2020. — Vol. 92. — № 7. — P. 791–796.
226. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis / B. M. Henry, G. Aggarwal, J. Wong, [et al.]// *The American Journal of Emergency Medicine*. — 2020. — Vol. 38. — № 9. — P. 1722–1726.
227. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19 / R. Zhou, F. Li, F. Chen, [et al.]// *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 96. — P. 288–290.
228. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance / Y. Statsenko, F. A. Zahmi, T. Habuza, [et al.]// *BMJ Open*. — 2021. — Vol. 11. — № 2. — Art. e044500.
229. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review / Y.-D. Gao, M. Ding, X. Dong, [et al.]// *Allergy*. — 2021. — Vol. 76. — № 2. — P. 428–455.
230. Schett, G. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? / G. Schett, M. Sticherling, M. F. Neurath// *Nature Reviews Immunology*. — 2020. — Vol. 20. — № 5. — P. 271–272.
231. Poston, J. T. Management of critically ill adults with COVID-19 / J. T. Poston, B. K. Patel, A. M. Davis// *Journal of the American Medical Association*. — 2020. — Vol. 323. — № 18. — P. 1839–1841.
232. Schweizer, M. Patients with an extraordinarily elevated serum ferritin: think of haemophagocytic lymphohistiocytosis / M. Schweizer, J. S. Goede, V. Briner// *Swiss Medical Weekly*. — 2015. — Vol. 145. — P. 14152.
233. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients / Q. Zhang, L. Li, L. Zhu, [et al.]// *Swiss Medical Weekly*. — 2018. — Vol. 148. — Art. w14641.
234. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm / R. Caricchio, M. Gallucci, C. Dass, [et al.]// *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2021. — Vol. 80. — № 1. — P. 88–95.
235. Al-Saadi, E. A. K. D. Hematological changes associated with COVID-19 infection / E. A. K. D. Al-Saadi, M. A. Abdulnabi// *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. — 2022. — Vol. 36. — № 1. — Art. e24064.

236. Ferrucci, L., Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri// *Nature Reviews Cardiology*. — 2018. — Vol. 15. — № 9. — P. 505–522.
237. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes / J. Sabbatinelli, G. Maticchione, A. Giuliani, [et al.]// *Mechanisms of Ageing and Development*. — 2022. — Vol. 204. — Art. 111667.
238. Мареев, В. Ю. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД) / В. Ю. Мареев, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. В. Мареев// *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — № 11. — С. 35–41.
239. National early warning score (news) 2: standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. updated report of a working Party // Royal College of Physician. URL: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2> (дата обращения 01.12.2022).
240. Liao, X. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China / X. Liao, B. Wang, Y. Kang// *Intensive care medicine*. — 2020. — Vol. 46. — № 2. — P. 357–360.
241. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients / E. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran, [et al.]// *MedRxiv: The Preprint Server of Health Sciences*. Дата публикации 07.05.2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.06.20092999v1> (дата обращения 01.12.2022).
242. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang, [et al.]// *The Lancet*. 2021. — Vol. 397. — № 10270. — P. 220–232.
243. Venkatesan, P. NICE guideline on long COVID / P. Venkatesan// *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2021. — Vol. 9. — № 2. — Art. 129.
244. Characterising long COVID: a living systematic review / M. Michelen, L. Manoharan, N. Elkheir, [et al.]// *BMJ Global Health*. — 2021. — Vol. 6. — № 9. — Art. e005427.
245. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman, [et al.]// *Scientific Reports*. 2021. — Vol. 11. — № 1. — P. 16144.
246. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms / Q. Han, B. Zheng, L. Daines, [et al.]// *Pathogens*. — 2022. — Vol. 11. — № 2. — P. 269.

247. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 // World Health Organization. Дата публикации 06.10.2021. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (дата обращения 01.12.2022).
248. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan, [et al.] // British Medical Journal. — 2021. — Vol. 372. — Art. n693.
249. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study / A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts, [et al.] // BMJ Open. 2021. — Vol. 11. — № 3. — Art. e048391.
250. Миронов, П. И. Этическая экспертиза клинических исследований: Хельсинская Декларация-2008 / П. И. Миронов // Медицинский вестник Башкортостана. — 2009. — Т. 4. — № 6. — С. 82–86.
251. Интегрированное дополнение к ICH E6(R1): Руководство по надлежащей клинической практике E6(R2) : Гармонизированное руководство ICH. Текущая версия Этапа 4. Дата: 9 ноября 2016 г. // Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. URL: [http://acto-russia.org/files/rus_ICH_GCP\(R2\)_25102017.pdf](http://acto-russia.org/files/rus_ICH_GCP(R2)_25102017.pdf) (дата обращения 01.12.2022).
252. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), March 2018. Procedural OMB Control No. 0910-0843 Expiration Date 09/30/2020 See additional PRA statement in section 9 of this guidance // U.S. Food & Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/media/93884/download> (дата обращения 01.12.2022).
253. Правовые аспекты проведения исследований реальной клинической практики / В. В. Сикачёв, В. В. Горин, А. С. Колбин [и др.] // Качественная клиническая практика. — 2020. — № 5. — С. 64–69.
254. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (Принята на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.) : с изменениями на октябрь 2013 г. Режим доступа по подписке из правовой системы «Гарант». URL: <https://base.garant.ru/74470819/>.
255. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: Препринт № ЦДТ–2020–II. Версия 2 от 17.04.2020 / сост.

С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 65. — Москва: НПКЦ ДиТ ДЗМ, 2020. — 78 с. — ISSN 2618-7124. — Текст : непосредственный.

256. КТ-паттерны при COVID-19 ассоциированных пневмониях — стандартизация описаний исследований на основе глоссария общества Флейшнера / Е. А. Христенко, О. Фон Стакельберг, Х. У. Кауцор, [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. — 2020. — Т. 10. — № 1. — С. 16–26.

257. Сеницын, В. Е. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) / В. Е. Сеницын, И. Е. Тюрин, В. В. Митьков // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2020. — Т. 101. — № 2. — С. 72–89.

258. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases / T. Ai, Z. Yang, H. Hou, [et al.] // Radiology. — 2020. — Vol. 296. — № 2. — P. E32–E40.

259. Chest CT findings in cases from the cruise ship diamond princess with coronavirus disease (COVID-19) / S. Inui, A. Fujikawa, M. Jitsu, [et al.] // Radiology: Cardiothoracic Imaging. — 2020. — Vol. 2. — № 2. — Art. e200110.

260. Accuracy of national early warning score 2 (NEWS2) in prehospital triage on in-hospital early mortality: a multi-center observational prospective cohort study / F. Martín-Rodríguez, R. López-Izquierdo, C. Del Pozo Vegas, [et al.] // Prehospital and Disaster Medicine. — 2019. — Vol. 34. — № 6. — P. 610–618.

261. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study / F. Martín-Rodríguez, R. López-Izquierdo, C. Del Pozo Vegas, [et al.] // Heart & Lung. — 2020. — Vol. 49. — № 5. — P. 585–591.

262. Tocilizumab (actemra) / M. Sheppard, F. Laskou, Ph. P. Stapleton, [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. — 2017. — V. 13. — № 9. — P. 1972–1988.

263. Kevzara. US prescribing information // U. S. Food & Drugs Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761037s0001bl.pdf (дата обращения 06.04.2023).

264. Choi, H. Hyper-inflammatory responses in COVID-19 and anti-inflammatory therapeutic approaches / H. Choi, E. C. Shin // BMB Reports. — 2022. — Vol. 55. — № 1. — P. 11–19.

265. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19 / S. Gupta, W. Wang, S. S. Hayek, [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. — 2021. — Vol. 181. — № 1. — P. 41–51.
266. Livingston, E. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy / E. Livingston, K. Bucher // *Journal of the American Medical Association*. — 2020. — Vol. 323. — № 14. — P. 1335–1335.
267. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults / R. Libster, G. P. Marc, D. Wappner, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2021. — Vol. 384. — № 7. — P. 610–618.
268. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study / G. Cavalli, G. De Luca, C. Campochiaro, [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. — 2020. — Vol. 2. — № 6. — P. e325–e331.
269. SARS-CoV-2 mutations and COVID-19 clinical outcome: Mutation global frequency dynamics and structural modulation hold the key / R. Maurya, P. Mishra, A. Swaminathan, [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2022. — Vol. 12. — Art. 868414.
270. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/en/activities/trackingSARS-CoV-2-variants/> (дата обращения 01.12.2022).
271. Бабенко, А. Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы / А. Ю. Бабенко, М. Ю. Лаевская // *Артериальная гипертензия*. — 2020. — Т. 26. — № 3. — С. 304–311.
272. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages / M. Zhao, M. Wang, J. Zhang, [et al.] // *Aging (Albany NY)*. — 2020. — Vol. 12. — № 11. — P. 10070–10086.
273. Differences in clinical characteristics between delta variant and wild-type SARS-CoV-2 infected patients / Z. Hu, X. Huang, J. Zhang, [et al.] // *Frontiers in Medicine*. — 2022. — Vol. 8. — Art. 792135.
274. Callaway, E. The mutation that helps Delta spread like wildfire / E. Callaway // *Nature*. — 2021. — Vol. 596. — № 7873. — P. 472–473.
275. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis / K. Cares-Marambio, Y. Montenegro-Jiménez, R. Torres-Castro, [et al.] // *Chronic respiratory disease*. — 2021. — Vol. 18. — Art. 14799731211002240.
276. Long COVID: clinical framing, biomarkers, and therapeutic approaches / V. Conti, G. Corbi, F. Sabbatino, [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. — 2023. — Vol. 13. — № 2. — Art. 334.