



Клинические показатели эффективности терапии олокизумабом у пациентов с тяжелым течением COVID-19

С. Р. ХОБОТНИКОВА^{1*}, Д. Н. ХОБОТНИКОВ¹, А. Ю. АСИНОВСКАЯ¹, О. С. ПОПОВ¹, О. И. БЛИЗНЮК¹, А. М. САРАНА^{3,4}, А. В. ЩЕГОЛЕВ², С. Г. ЩЕРБАК^{1,3}

¹ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 01.09.2025 г.; data рецензирования 16.11.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Новая форма коронавируса δ (SARS-CoV-2) явилась причиной развития всемирной пандемии COVID-19 в 2019–2022 гг., унесшей более 7 млн жизней. Инфицирование COVID-19 сопровождается быстрым ухудшением здоровья пациентов с развитием генерализованной системной воспалительной реакции вследствие усиленной продукции цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-18, IFN-γ) – цитокинового шторма (ЦШ). Для купирования этого состояния предложено использовать моноклональные антитела против IL-6 – тоцилизумаб, олокизумаб.

Цель – изучить клиническую эффективность ингибитора IL-6 (олокизумаба) на фоне стандартной (базовой) терапии у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материалы и методы. В клиническое ретроспективное исследование были включены 266 пациентов (124 мужчин и 142 женщин в возрасте 19–103 лет, $75,6 \pm 13,6$ лет), у которых был получен положительный результат ПЦР теста на наличие РНК SARS-CoV-2, находившихся на лечении в ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района Санкт-Петербурга» в 2020–2024 гг. Основными конечными точками исследования были биологическая смерть или выписка из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Все пациенты получали базовую антибактериальную и противовирусную терапию с помощью фавипиравира или ремдесивира. У 103 пациентов с ЦШ применяли олокизумаб ($n = 87$).

Результаты. Применение олокизумаба сопровождалось снижением степени дыхательной недостаточности ($0,11 \pm 0,05$ балл против $1,94 \pm 0,23$ балл, $p < 0,000001$), количества баллов по шкале NEWS ($0,59 \pm 0,10$ против $6,41 \pm 0,84$ балл, $p < 0,000001$), формы заболевания по КТ ($1,79 \pm 0,09$ против $3,27 \pm 0,30$ балл, $p < 0,000001$), а также процента гидроторакса ($26,4 \pm 5,0\%$ против $64,7 \pm 11,0\%$, $p < 0,0026$) и индекса коморбидности ($3,88 \pm 0,31$ против $6,17 \pm 0,66$ балл, $p < 0,0018$) у выписанных пациентов по сравнению с группой летального исхода. Кроме того, терапия олокизумабом сопровождалась значительным снижением уровня IL-6 к 3-м суткам как у пациентов с выпиской ($42,19 \pm 6,29$ пг/мл, $p < 0,0001$), так и с летальным исходом ($83,64 \pm 22,769$ пг/мл, $p = 0,004658$) по сравнению с исходными значениями при поступлении. Наблюдалось значимое снижение уровня IL-6 у пациентов с выпиской по сравнению с группой летального исхода ($p = 0,002415$). Повышение уровня IL-6 выше 50 пг/мл у пациентов с COVID-19 при терапии олокизумабом значимо ($p = 0,0002$) ассоциировалось с увеличением риска летального исхода в 14,3 раза. Повышение степени дыхательной недостаточности более 1 балла, уровня заболеваемости по шкале NEWS более 4–5 баллов, формы заболевания по КТ выше 2 баллов и индекса коморбидности более 5 баллов увеличило риск летального исхода у пациентов, получавших олокизумаб в 7,4, 91,1, 6,2 и 12,6 раза соответственно. Назначение олокизумаба привело к показателю выписки 80,5% ($n = 70$, $p < 0,0001$).

Выводы. Применение олокизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 было эффективным по клиническим показателям: степени дыхательной недостаточности, количеству баллов по шкале NEWS, форме заболевания по КТ, проценту гидроторакса и индексу коморбидности, а также уровню IL-6, которые могут быть использованы в качестве критериев эффективности терапии у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: антицитокиновая терапия, инфекция COVID-19, интерлейкин-6, олокизумаб, эффективность терапии

Для цитирования: Хоботникова С. Р., Хоботников Д. Н., Асиновская А. Ю., Попов О. С., Близнюк О. И., Сарана А. М., Щеголев А. В., Щербак С. Г. Клинические показатели эффективности терапии олокизумабом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 86–96. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-86-96>.

Clinical indicators of the efficacy of therapy with ollokizumab in patients with COVID-19 infection

SVETLANA R. KHOBOTNIKOVA^{1*}, DMITRY N. KHOBOTNIKOV¹, ANNA Yu. ASINOVSKAYA¹, OLEG S. POPOV¹, OLGA I. BLIZNYUK¹, ANDREY M. SARANA^{3,4}, ALEXEY V. SHCHEGOLEV², SERGEY G. SHCHERBAK^{1,3}

¹ City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Health Committee of the Saint Petersburg Administration, Saint Petersburg, Russian Federation

Received 01.09.2025; review date 16.11.2025

АБСТРАКТ

Introduction. A new form of coronavirus δ (SARS-CoV-2) caused the development of the global COVID-19 pandemic in 2019–2022, which claimed more than 7 million lives. COVID-19 infection is accompanied by a rapid deterioration in the health of patients with the development of a generalized systemic inflammatory response due to increased production of cytokines (IL-1β, IL-6, IL-18, IFN-γ) is a cytokine storm (CS). To relieve this condition, it is proposed to use monoclonal antibodies against IL-6 – tocilizumab, ollokizumab.

The objective was to investigate the clinical efficacy of the inhibitor of IL-6 (olokizumab) against the background of standard (basic) therapy in patients with severe COVID-19 infection.

Materials and methods. A single-center clinical retrospective study included 266 patients (124 men and 142 women, aged 19–103, 70.7 ± 15.4 years) who had a positive PCR test result for the presence of SARS-CoV-2 RNA and were treated at the City Hospital No. 40 of the Kurortny District of

St. Petersburg in 2020–2024. The main endpoints of the study were biological death or discharge from the intensive care unit (ICU). All patients received basic antibacterial and antiviral therapy with favipiravir or remdesivir. Olokizumab ($n = 87$) was used in 103 patients with CS.

Results. The use of olokizumab was accompanied by a decrease in the degree of respiratory failure (0.11 ± 0.05 points versus 1.94 ± 0.23 points, $p < 0.000001$), the number of points on the NEWS scale (0.59 ± 0.10 versus 6.41 ± 0.84 points, $p < 0.000001$), the form of the disease according to CT (1.79 ± 0.09 versus 3.27 ± 0.30 points, $p < 0.000001$), as well as the percentage of hydrothorax ($26.4 \pm 5.0\%$ versus $64.7 \pm 11.0\%$, $p < 0.0026$) and the comorbidity index (3.88 ± 0.31 versus 6.17 ± 0.66 points, $p < 0.0018$) in discharged patients compared to the fatal outcome group. In addition, olokizumab therapy was accompanied by a significant decrease in IL-6 levels by day 3 in both discharged (42.19 ± 6.29 pg/ml, $p < 0.0001$) and fatal (83.64 ± 22.769 pg/ml, $p = 0.004658$) patients compared to baseline values upon admission. There was a significant decrease in IL-6 levels in discharged patients compared to the fatal group ($p = 0.002415$). An increase in IL-6 levels above 50 pg/ml in COVID-19 patients treated with olokizumab was statistically significantly ($p = 0.0002$) associated with a 14.3 – fold increase in the risk of death. An increase in the respiratory failure degree over 1 point, NEWS morbidity level over 4–5 points, CT disease form over 2 points, and comorbidity index over 5 points increased the risk of death in patients receiving olokizumab by 7.4, 91.1, 6.2, and 12.6 times, respectively. Olokizumab administration resulted in a discharge rate of 80.5% ($n = 70$, $p < 0.0001$).

Conclusions. The use of olokizumab in patients with severe COVID-19 was effective in terms of clinical parameters: the degree of respiratory failure, the number of points on the NEWS scale, the form of the disease on CT, the percentage of hydrothorax and the comorbidity index, as well as the level of IL-6, which can be used as criteria for the effectiveness of therapy in patients with COVID-19.

Keywords: anticytokine therapy, COVID-19 infection, interleukin-6, olokizumab, therapy efficacy

For citation: Khobotnikova S. R., Khobotnikov D. N., Asinovskaya A. Yu., Popov O. S., Bliznyuk O. I., Sarana A. M., Shchegolev A. V., Shcherbak S. G., Clinical indicators of the efficacy of therapy with olokizumab in patients with COVID-19 infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 86–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-86-96>.

* Для корреспонденции:
Дмитрий Николаевич Хоботников
E-mail: Xobotnikov@yandex.ru

* Correspondence:
Dmitriy N. Khobotnikov
E-mail: Xobotnikov@yandex.ru

Введение

Коронавирусы (CoV) являются возбудителями острого тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV), впервые вызвавшего вспышку глобальной эпидемии в 2002 г., когда было зафиксировано свыше 8000 случаев заражения, из которых 10% завершились летальным исходом [20]. В декабре 2019 г. в Китае была зафиксирована новая форма коронавируса δ (SARS-CoV-2), которая стала причиной глобальной пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), распространившейся в 2020–2022 гг. на все страны мира, включая и Россию [25]. К настоящему времени пандемия вызвала $704\,753^{\circ}890$ случаев инфицирования и более $7\,010\,681$ летальных исходов во всем мире [16].

Клинический спектр проявлений COVID-19 крайне широк и варьирует от полного отсутствия до проявления симптомов острого респираторного вирусного заболевания – повышенной температуры тела (90%), кашля (80%), одышки (30%), утомляемости (40%), заложенности в грудной клетке (20%), боли в горле, насморка, снижения обоняния и вкуса, конъюнктивита, пневмонии вплоть до опасных для жизни осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок, полиорганную недостаточность [39]. Эти патологические состояния наиболее часто приводят к летальности пациентов трудоспособного возраста (59.7 ± 13.3 года) с хроническими заболеваниями: артериальной гипертензией (23,7–30%), сахарным диабетом (16,2%), метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца (5,8%), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), никотиновой зависимостью, воспалительными заболеваниями кишечника и онкологической патологией [4, 18, 33]. Клиническая картина у пациентов, входящих в группы риска, характеризуется развитием «син-

дрома взаимного отягощения», сопровождающегося прогрессирующими дыхательной и сердечной недостаточностью, что, в конечном итоге, утяжеляет их состояние и приводит к трудовым потерям, ранней инвалидизации и высокой летальности. Смертность госпитализированных пациентов колеблется от 15% до 20% и выше среди нуждающихся в интенсивной терапии [36].

Центральной в патофизиологии болезни COVID-19 является иммунная дисфункция с выраженной неконтролируемой генерализованной системной воспалительной реакцией вследствие усиленной продукции воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, IFN- γ) – цитокиновый штурм (ЦШ). COVID-19-ассоциированный ЦШ является уникальной формой гипервоспалительной реакции, требующей разработки критериев его установления [7, 21]. К настоящему времени терапия пациентов с ЦШ и тяжелой формой COVID-19 инфекции включает использование антиковидной плазмы, глюкокортикоида – дексаметазона, ингибитора Janus киназ-1,2 (JUK-1,2) – тофацитиниба, monoclonalных антител против IL-6 – олокизумаба и против рецептор-связывающего домена белкового шипа на поверхности вируса SARS-CoV-2 – бамланивимаба и этесевимаба [7, 10, 11, 17, 24, 32, 37]. Кроме того, применяются низкомолекулярные синтетические препараты, блокирующие репликацию вируса, такие как фавипиравир, молнуриправир и нирматрелвир/ритонавир. Вместе с тем, остаются неизученными клинические критерии использования тофацитиниба, олокизумаба и левилимаба на фоне проведения стандартной терапии для прогнозирования исхода у пациентов с ЦШ и тяжелой формой инфекции COVID-19. Результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 оказались противоречивыми [2, 14].

Противовирусная терапия у пациентов с инфекцией COVID-19

Antiviral therapy in COVID-19 patients

Препарат, форма	Масса тела	Схема применения	Период
Фавипиравир, таблетки	Меньше 75 кг	по 1600 мг, 2 раза/сутки по 600 мг, 2 р/сутки	1-е сутки 2–10-е сутки
Фавипиравир, таблетки	75 кг и больше	по 1800 мг, 2 раза/сутки по 800 мг, 2 раза/сутки	1-е сутки 2–10-е сутки
Фавипиравир, раствор для инфузий, внутривенно (в/в)		по 1600 мг, 2 раза/сутки по 800 мг, 2 раза/сутки	2 ч в 1-е сутки 2–10-е сутки
Ремдесивир, в/в		200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида), 1 раз 100 мг, 1 раз/сутки	1-е сутки 2–10-е сутки

Цель – изучить клиническую эффективность ингибитора IL-6 (олокизумаба) на фоне стандартной (базовой) терапии у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Пациенты. В ретроспективное когортное клиническое исследование включены клинические, анамнестические данные, полученные о 266 пациентах (124 мужчин и 142 женщины в возрасте 19–103, $70,7 \pm 15,4$ лет) с положительным результатом ПЦР теста на наличие РНК SARS-CoV-2, находившихся на лечении в ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района Санкт-Петербурга» ГБ № 40 с апреля 2020 по октябрь 2024 гг.

Критерии включения: 1) возраст пациента старше 18 лет; 2) положительный результат при проведении ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2.

Критерии исключения: 1) нарушение сознания; 2) нестабильная гемодинамика; 3) тяжелое течение других соматических, в том числе онкологических заболеваний.

Основными конечными точками исследования были биологическая смерть или выписка из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Исследование одобрено экспертым советом по этике Санкт-Петербургской городской больницы № 40, протокол № 205 от 2 ноября 2021 г. и проведено в соответствии с общими принципами обсервационного исследования.

Клинические методы и терапия пациентов с инфекцией COVID-19. Все пациенты поступили на стационарное лечение в ОРИТ в экстренном порядке. Обязательным было оказание всего объема медицинских услуг в соответствии с действовавшей на момент госпитализации версией клинических рекомендаций [23]. У пациентов собран анамнез и проведено обследование с оценкой показателей гемодинамики, дыхательной системы (ЧСС, АД, SpO₂) по шкале NEWS. Оценку степени дыхательной недостаточности проводили по следующим показателям: ЧДД, SpO₂, выраженность цианоза, уровень сознания. В день поступления производили забор биоматериала, выполняли компьютерную томографию (КТ) с оценкой формы заболевания по 4-разрядной шкале и степени дыхательной недостаточности, при необходимости применяли дополнительные инструментальные методы.

Все пациенты получали этиотропную антибактериальную и противовирусную терапию с помощью фавипиравира или ремдесивира согласно актуальным на момент госпитализации методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции.

Противовирусная терапия. Схемы лечения представлены в таблице [13].

Антицитокиновая терапия. Данный вид лечения проведен в дополнение к этиотропной (противобактериальной и антивирусной) терапии у 149 (56%) пациентов с ЦШ. При этом антицитокиновая терапия включала применение гуманизированных моноклональных антител против ИЛ-6 (олокизумаб – 87) [10, 11, 17, 24, 32, 37].

Клинический и биохимический анализ крови. Забор крови для анализа проводили *сito* и в плановом порядке из кубитальной вены пациента в положении сидя или лежа на спине в вакуумную пробирку с последующей доставкой в клинико-диагностическую лабораторию. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 [13, 19, 34]. Биохимический анализ крови, в том числе определение концентраций СРБ, Д-димера, фибриногена, прокальцитонина (по показаниям), глюкозы, креатинина, мочевины осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 [13]. Коагулограмму выполняли на автоматическом коагулометре STA-Compact Max согласно протоколу производителя [34].

Определение уровня IL-6 с помощью иммуноферментного анализа. Определение уровня IL-6 человека проводили с использованием тест-набора для иммуноферментного анализа (BD Biosciences, США). Для этого в каждую из лунок 96-луночного планшета (Nunc, Дания) вносили 100 мкл моноклональных антител человека к IL-6, разведенных в покрывающем буфере (0,1М карбонат натрия, pH = 9,5) и инкубировали при 4 °C в течение 12 часов. Удаляли избыток антител и пятикратно промывали 300 мкл промывочным раствором (ФСБ с 0,05%-м твином-20). В каждую лунку добавляли 200 мкл буфера для анализа (ФСБ с 10% ЭТС) и оставляли на 1 час при комнатной температуре. После удаления реагентов и пятикратного промывания в лунки вносили по 100 мкл каждого образца и выдерживали в течение 2 часов при 20 °C. Пятикратно отмывали промывочным буфером. В каждый образец вносили

по 100 мкл рабочей смеси вторичных моноклональных антител человека к IL-6, конъюгированных с биотин/стрептавидин-пероксидазой и инкубировали 1 час при 20 °С. Пятикратно отмывали и вносили 100 мкл/лунку раствора субстрата (ортоФенилендиамин и пероксид водорода) и ставили планшет на 30 мин в защищенное от света место при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 5 мкл/пробу стоп-реагента (2М серной кислоты). Через полчаса проводили измерения при длине волны 450 нм на иммуноферментном анализаторе Bitek 808 [30].

Компьютерная томография. Всем пациентам с инфекцией COVID-19 при поступлении и для определения эффективности терапии в течение пребывания в стационаре проводили оценку степени поражения легких на компьютерных рентгеновских томографах Somatom Emotion 16 SIEMENS и REVOLUTION EVO 128, а также комбинированной системы позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии BIOGRAPHmCT-X SIEMENS.

Пульсоксиметрия и определение оксигенации крови. Для оценки степени оксигенации крови применяли пульсоксиметр при вдыхании воздуха комнатной температуры в покое и в положении пациента, обуславливающего оптимальную оксигенацию [27].

Оксигенационная терапия. Высокопоточную оксигенацию и неинвазивную вентиляцию (CPAP-терапию) осуществляли пациентам в тяжелом состоянии в условиях ОРИТ соответственно при помощи аппарата Airvo 2 и Drager с использованием лицевых масок. Пациенты с признаками гипоксемии получали кислород через контур-маски до достижения оксигенации (SpO_2) = 93–95% под контролем уровня углекислого газа крови. Также этой группе пациентов проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с индивидуальным подбором режима проведения и учетом динамики объективного состояния больного в режиме реального времени.

Генетические методы. Выделение РНК вируса SARS-CoV-2 из мазков носоглотки проводили на станциях MagnaPure System (Roche) и KingFisher™. Отбор положительных образцов (с $Cq < 25$) для дальнейшего исследования осуществляли методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ОТ-ПЦР) с одним из наборов для диагностики вируса SARS-CoV-2 в клиническом материале (Пастеровский НИИ ЕМ) и GeneFinderTM COVID-19 plus RealAmp на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System [22].

Статистические методы. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm m$). Статистическую обработку данных проводили с помощью приложения GraphPad Prism 8.01. Частотные характеристики качественных показателей оценивали с помощью непараметрических методов, критерии Пирсона и Фишера. Для сравнения смертности и тяжести заболевания в группах использовали точный критерий

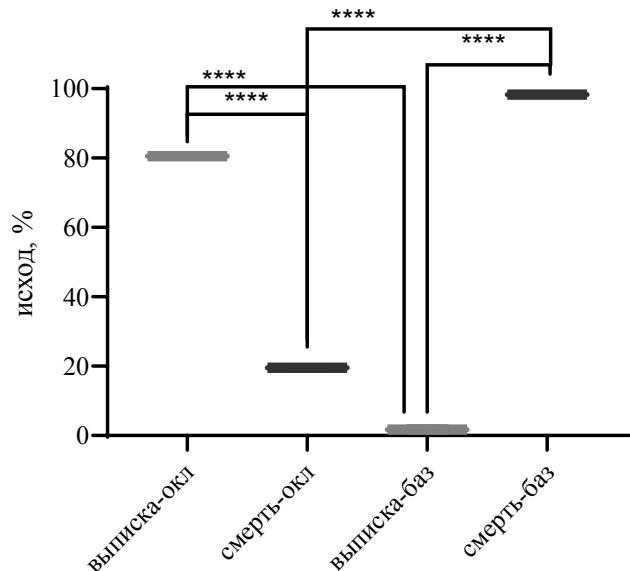


Рис. 1. Эффективность применения олокизумаба и этиотропной терапии у пациентов с COVID-19 инфекцией в зависимости от исхода. Статистически значимые отличия при *** $p < 0,0001$. Окл – олокизумаб, баз – базовая терапия

Fig. 1. Efficacy of ollokizumab and etiopathic therapy in COVID-19 patients depending on outcome.

Statistically significant differences at *** $p < 0.0001$

Фишера. Сравнение частот проводили по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб) назначен 87 пациентам с тяжелой формой COVID-19 (рис. 1). Применение олокизумаба оказалось эффективным: выписка составила 80,5% ($n = 70, p < 0,0001$). Лечение олокизумабом было также более эффективным по сравнению с базовой терапией (80,5% против 1,7%, $p < 0,0001$).

Были проанализированы клинические показатели: степень дыхательной недостаточности, тяжесть по шкале NEWS, форма заболевания по КТ, индекс коморбидности Чарлсона, наличие гидроторакса у пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19, получавших терапию олокизумабом (рис. 2).

Применение олокизумаба сопровождалось снижением степени дыхательной недостаточности ($0,11 \pm 0,05$ балл против $1,94 \pm 0,23$ балл, $p < 0,000001$), количеством баллов по шкале NEWS ($0,59 \pm 0,10$ против $6,41 \pm 0,84$ балл, $p < 0,000001$), формы заболевания по КТ ($1,79 \pm 0,09$ балл против $3,27 \pm 0,30$ балл, $p < 0,000001$), а также процента гидроторакса ($26,4 \pm 5,0\%$ против $64,7 \pm 11,0\%$, $p < 0,0026$) и индекса коморбидности ($3,88 \pm 0,31$ балл, против $6,17 \pm 0,66$ балл, $p < 0,0018$) у выписанных пациентов по сравнению с группой с летальным исходом.

Для подтверждения эффективности терапии олокизумабом у пациентов оценивали максимальный уровень IL-6 при поступлении и на 3-и сутки терапии (рис. 3).

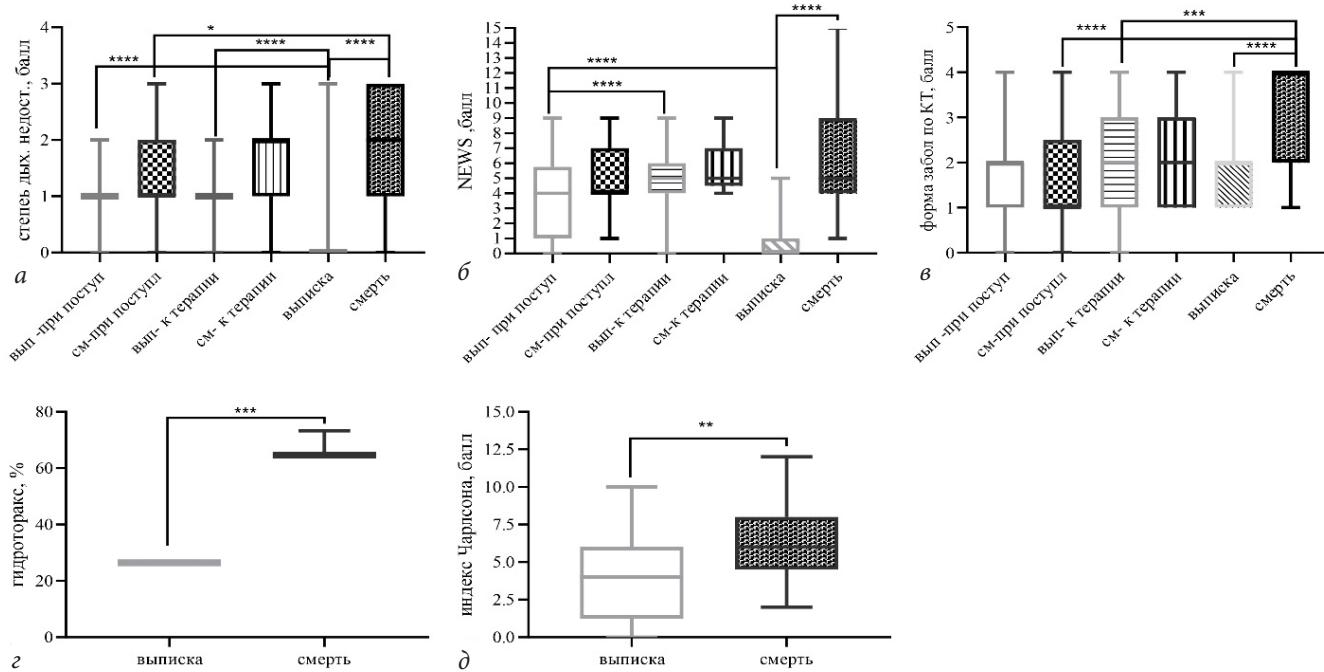


Рис. 2. Выписка и исход инфекции COVID-19 у пациентов, получавших терапию олокизумабом в зависимости от:
 а – степени дыхательной недостаточности; б – балла по шкале NEWS; в – формы заболевания по КТ; г – наличия гидроторакса;

в – индекса коморбидности Чарлсона. Статистически значимые отличия при * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$

Fig. 2. Discharge and outcome of COVID-19 infection in patients receiving ollokizumab therapy depending on:

а – the degree of respiratory failure; б – the NEWS score; в – the form of the disease according to CT; г – the presence of hydrothorax; д – the Charlson comorbidity index. Statistically significant differences at * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$

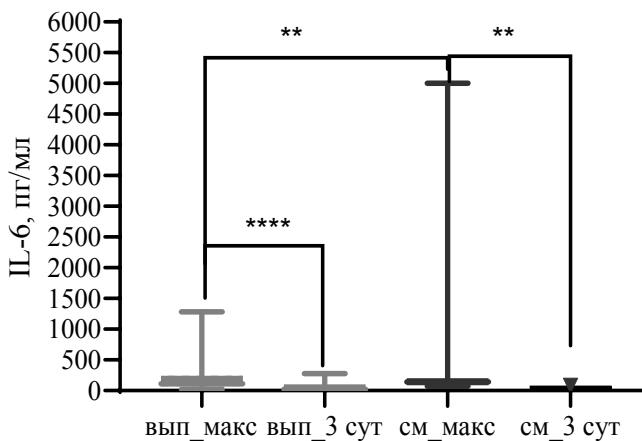


Рис. 3. Уровень IL-6 у пациентов с выпиской и летальным исходом от инфекции COVID-19, получавших терапию олокизумабом. Статистически значимые отличия при
 ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$

Fig. 3. IL-6 levels in patients with discharge and death from COVID-19 infection, who received therapy with ollokizumab. Statistically significant differences at
 ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$

Данные рис. 3 показывают, что терапия олокизумабом сопровождалась значительным снижением уровня IL-6 к 3-м суткам, как у пациентов с выпиской ($42,19 \pm 6,29$ pg/ml, $p < 0,0001$) и с летальным исходом ($83,64 \pm 22,769$ pg/ml, $p = 0,004658$) по сравнению с исходными значениями при поступлении ($184,11 \pm 23,75$ и $630,98 \pm 328,29$ pg/ml соответственно). Также следует отметить, что у пациентов с выпиской по сравнению с группой летального исхода уровень IL-6 был даже статистически зна-

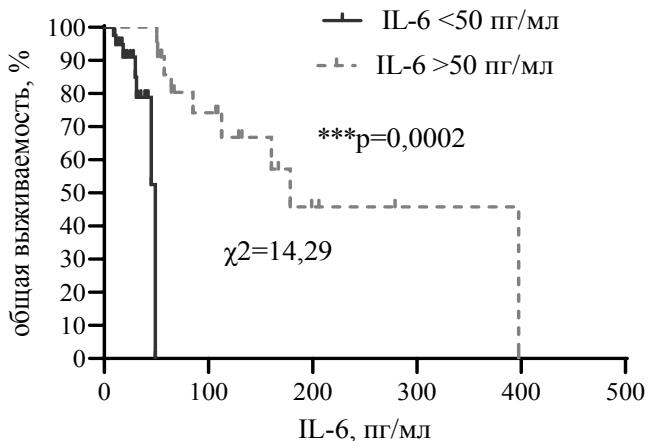


Рис. 4. Ассоциация уровня IL-6 у пациентов с инфекцией COVID-19, получавших терапию олокизумабом, с клиническим исходом. Статистически значимые отличия при IL-6 50 pg/ml * – $p = 0,00102$**

Fig. 4. Association of IL-6 levels in patients with COVID-19 infection treated with ollokizumab with clinical outcome. Statistically significant differences at IL-6 50 pg/ml * – $p = 0,00102$**

чимо ниже при поступлении ($184,11 \pm 23,75$ против $630,98 \pm 328,29$ pg/ml, $p = 0,002415$).

Повышение уровня IL-6 выше 50 pg/ml у пациентов с COVID-19 при терапии олокизумабом статистически значимо ($\chi^2 = 14,29$, $p = 0,0002$) ассоциировалось с увеличением риска летального исхода (рис. 4).

Результаты, представленные на рис. 5, показывают, что степень дыхательной недостаточности выше 1 балла была ассоциирована с увеличением риска

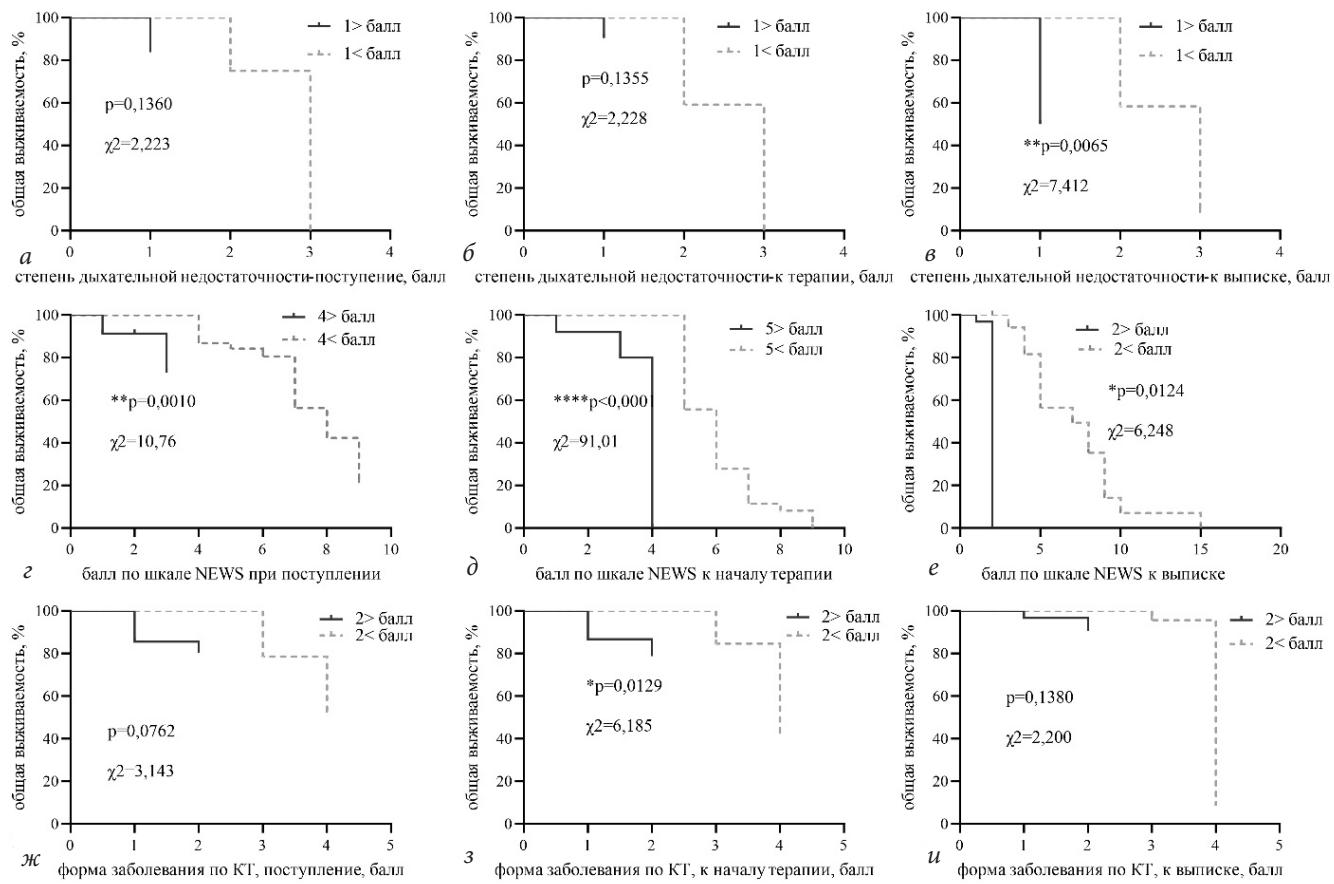


Рис. 5. Ассоциация степени дыхательной недостаточности (а-в); балла по шкале NEWS (г-е); формам заболевания (ж-и) по КТ у пациентов с инфекцией COVID-19, получавших терапию олокизумабом, с клиническим исходом.

Статистически значимые отличия при * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,0001$

Fig. 5. Association of degree of respiratory failure (a–e), score on the NEWS scale (g–e); form of the disease (ж–и) on CT in patients with COVID-19 infection who received olokizumab therapy with a clinical outcome. Statistically significant differences at * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.0001$

летального исхода лишь при выписке ($\chi^2 = 7,412$, $p = 0,0065$). Тогда как увеличение балла по шкале NEWS более 4, 5 и 2 повышало риск летального исхода соответственно в 10,7 раза при поступлении ($\chi^2 = 10,76$, $p = 0,001$), в 91 раз к началу терапии ($\chi^2 = 91,01$, $p < 0,0001$) и в 6,3 раза к выписке ($\chi^2 = 6,248$, $p = 0,0124$). Увеличение более 2 баллов для заболевания по КТ к началу терапии повышало риск летального исхода в 6,2 раза ($\chi^2 = 6,185$, $p = 0,0129$).

Повышение индекса коморбидности Чарлсона более 5 баллов увеличивало риск летального исхода у пациентов, получавших терапию олокизумабом, в 12,6 раза (рис. 6).

Обсуждение

В настоящем клиническом исследовании оценивали эффективность применения ингибиторов IL-6 олокизумаба на фоне базового лечения у 87 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Развитие ЦШ вызвано усилением синтеза и секреции цитокинов и прежде всего IL-6, что приводит к чрезмерной активации систем врожденного и адаптивного иммунитета [28]. В связи с этим было предложено использовать при ЦШ у пациентов с COVID-19

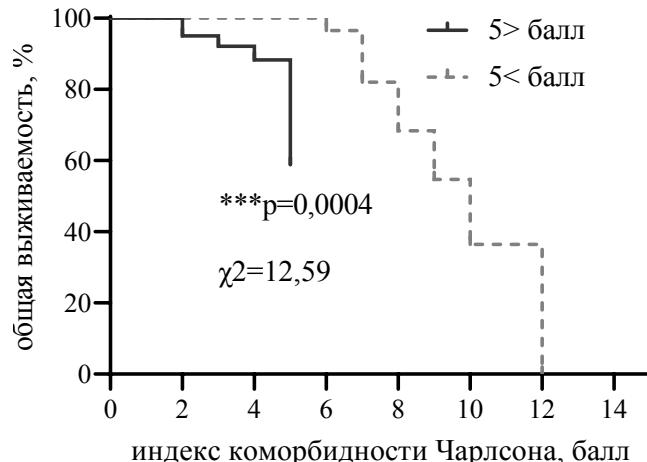


Рис. 6. Ассоциация индекса коморбидности Чарлсона у пациентов с инфекцией COVID-19, получавших терапию олокизумабом, с клиническим исходом.

Статистически значимые отличия при *** – $p = 0,0004$

ингибиторы рецептора IL-6, например, тоцилизумаб, который ранее применялся для лечения ревматоидного артрита [29]. Метаанализ 1302 случаев

COVID-19 показывает, что уровень IL-6 был в 3 раза выше у пациентов с тяжелой формой заболевания по сравнению с легкой и умеренной формами ($p < 0,001$), а исходная высокая концентрация IL-6 коррелировала с развитием двустороннего повреждения легких ($p = 0,001$) [15]. Другие исследования показали, что повышение концентрации IL-6 ассоциировано с прогрессированием ОРДС ($p = 0,03$) и увеличением риска летального исхода [38]. Этот вывод согласуется с результатами настоящего исследования, показавшего, что увеличение IL-6 более 50 пг/мл повышало риск летального исхода в 14,3 раза (рис. 4). J. Martínez-Sanz et al. было проведено крупное наблюдательное исследование с участием 1229 пациентов в клиниках Испании, 260 (21%) из которых получили терапию тоцилизумабом по сравнению с 969 лицами, не получавшими лечение тоцилизумабом. В группе лечения тоцилизумабом отмечено снижение уровня смертности (ОШ = 0,38, 95%ДИ = 0,16–0,72, $p = 0,005$), а также необходимости перевода в ОРИТ (ОШ = 0,38, 95%ДИ = 0,19–0,81, $p = 0,011$) [26]. Необходимо отметить, что эффективность противовирусных препаратов зависит от времени их назначения и повышается при раннем (в первые несколько суток после появления симптомов) применении, когда наблюдается активная репликация SARS-CoV-2 вируса [2].

Во время пандемии COVID-19 потребность в ингибиторах рецептора ИЛ-6, прежде всего тоцилизумаба, резко увеличилась, что привело к дефициту этого препарата. Поэтому в России компанией Биокад было разработано моноклональное антитело против IL-6R (левилимаб, BCD-089, Biocad), а компанией Р-Фарм – G4/к моноклональное антитело против IL-6 олокизумаб [5]. В Российской Федерации олокизумаб был одобрен также для лечения гипервоспалительного синдрома у пациентов с COVID-19. В контролируемых рандомизированных исследованиях тоцилизумаб у пациентов с COVID-19 вводили внутривенно, но в России использовали подкожное применение ингибиторов ИЛ-6. Например, С. С. Бобкова и др. (2021) провели одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование, в котором сравнили эффективность внутривенного и подкожного введения тоцилизумаба, левилимаба и олокизумаба у 400 пациентов с COVID-19 тяжелой степени [2]. Конечными точками исследования были развитие сепсиса и летальный исход. Авторы не обнаружили значимых отличий ($p = 0,293$) между показателями летального исхода среди пациентов, которым тоцилизумаб вводили подкожно и внутривенно. Также не удалось выявить значимых различий ($p = 0,259$) при сравнении количества летальных исходов в зависимости от применяемых препаратов [2]. Таким образом, в этом исследовании олокизумаб по эффективности не уступал тоцилизумабу. Напротив, в другом многоцентровом клиническом исследовании, проведенном на 610 пациентах, инфицирован-

ных SARS-CoV-2, однократное внутривенное или подкожное применение олокизумаба (160 мг/мл, 0,4 мл) приводило к улучшению клинических показателей (температуры тела $p < 0,05$, формы заболевания по КТ $p = 0,002$, длительности госпитализации, $p < 0,001$ и кислородотерапии $p < 0,001$) [1].

Олокизумаб применяют и в виде внутривенных инфузий в случае быстрого ухудшения состояния пациента с COVID-19, например, при развитии сильной гипоксии или недостаточного ответа на первую дозу [5].

В данном исследовании установлено, что применение олокизумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19 сопровождалось уменьшением к выписке степени дыхательной недостаточности, количества баллов по шкале NEWS, формы заболевания по КТ (рис. 2). В ранее проведенном автором с коллегами ретроспективном клиническом исследовании с участием 273 пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19 применение левилимаба (324 мг подкожно) привело к показателю выписки 92,7% ($n = 253$), а уровень смертности составил 6,2% ($n = 17$) [8]. У выписанных пациентов отмечались снижение частоты применения оксигенотерапии, положительная динамика клинико-лабораторных параметров (снижение уровня СРБ, повышение сатурации кислорода и абсолютного количества лимфоцитов) и периода госпитализации [8]. Т. В. Гома и др. (2022) также показали, что применение олокизумаба у 41 пациента с COVID-19-пневмонией сопровождалось значимым повышением уровней С-реактивного белка (СРБ, 50,9 против 32,2 мг/л, $p = 0,009$) и фибриногена (6,0 против 5,2 г/л, $p = 0,005$) по сравнению с группой контроля, не получавшей препарат [3]. Напротив, скорость оседания эритроцитов при выписке пациентов, получавших олокизумаб, была статистически значимо ниже (9,0 против 13,0 мм/ч, $p = 0,018$), чем в контроле. Исследователи делают вывод, что применение олокизумаба у пациентов с тяжелой формой COVID-19-пневмонии оказывало положительное влияние на лабораторные показатели крови [3]. Н. А. Половинкин и др. (2021) также отмечают уменьшение показателей СРБ и IL-6 у 100% ($n = 25$) пациентов с COVID-19, получавших внутривенно или подкожно олокизумаб (160 мг/мл, 0,4 мл) в дополнение к стандартной терапии на 11-е сутки после манифестации заболевания. В этом исследовании выписка пациентов составила 88% [6]. Кроме того, А. Н. Кузовлев и др. (2022) установили, что уровни СРБ выше 200 мг/л и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше 300 МЕ/л служат независимыми предикторами (ОШ 3,05; 95%-й ДИ 1,23–7,58, $p = 0,016$ и ОШ 3,65; 95%-й ДИ 1,95–6,85, $p < 0,001$) летального исхода у пациентов с COVID-19-инфекцией ($n = 403$) [4].

При сравнении клинической эффективности применения олокизумаба ($n = 62$, 64 мг однократно внутривенно) и ингибитора JAK-киназ упадацитиниба ($n = 63$, перорально) у 125 пациентов с легким и средне-тяжелым течением COVID-19 на 4-е сутки терапии не наблюдалось статистически значимых

отличий по частоте наступления клинического улучшения согласно шкале Всемирной организации здравоохранения (уровней лейкоцитов, нейтрофилов, температура тела: 98,39%, против 98,41%, $p = 0,734$), а также по уровню СРБ ($p = 0,503$) [9]. В качестве первичной конечной точки оценивалась частота госпитализации пациентов в стационар, частота перевода в ОРИТ, назначении респираторной терапии и терапии «спасения» моноклональными антителами против IL-1, IL-6 [9].

Заключение

В настоящем исследовании установлена эффективность клинического применения олокизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19-инфекции, что подтверждается снижением к выписке показателей степени дыхательной недостаточности, количества баллов по шкале NEWS, формы заболевания по КТ, а также частоты развития гидроторак-

са и индекса коморбидности в сравнении с группой пациентов с летальным исходом. Кроме того, все вышеперечисленные показатели были статистически значимо ассоциированы с увеличением риска летального исхода у пациентов, получавших олокизумаб. Эти показатели могут быть использованы в качестве клинических критериев эффективности применения олокизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Эффективность олокизумаба также подтверждена снижением уровня IL-6 к 3-м суткам терапии у пациентов. Показано, что увеличение уровня IL-6 выше 50 пг/мл сопровождалось возрастанием риска летального исхода в 14,3 раза. Результаты исследования указывают на хорошую эффективность и безопасность олокизумаба в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19. Своевременное введение препарата у пациентов обеспечивает наилучшие клинические исходы COVID-19-инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов. Щеголев А. В. является членом редакционной коллегии журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» с 2012 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests. Schegolev A. V. has been a member of the editorial board of the Messenger of Anesthesiology and Resuscitation since 2012, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Антонов В. Н., Игнатова Г. Л., Прибыткова О. В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92, № 12. - С. 148–154. <http://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>.
- Бобкова С. С., Жуков А. А., Проценко Д. Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к IL-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. - 2021. - Т. 1. - С. 69–76.
- Тома Т. В., Калягин А. Н., Рыжкова О. В. и др. Эффективность применения препарата олокизумаба у пациентов с COVID-19 // Acta Biomedica Scientifica. - 2022. - Т. 7, № 5–2. - С. 86–95. <http://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.9>.
- Кузовлев А. Н., Ермохина Л. В., Мельникова Н. С. и др. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - Т. 19, № 1. - С. 6–17. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-1-6-17>.
- Новиков П. И., Бровко М. Ю., Акулкина Л. А. и др. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов // Клин фармакол и тер. - 2022. - Т. 32, № 2. - С. 51–56. <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-51-56>.
- Половинкин Н. А., Николаева А. А., Савинчева А. С. и др. Применение олокизумаба у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19) в реальной клинической практике // Тенденции развития науки и образования. - 2021. - Т. 72, № 2. - С. 45–49. <http://doi.org/10.18411/lj-04-2021-56>.

REFERENCES

- Antonov V. N., Ignatova G. L., Pribytkova O. V. et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive*, 2020, vol. 92, no. 12, pp. 148–154. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>.
- Bobkova S. S., Zhukov A. A., Protsenko D. N. et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Review. *Annals of Critical Care*, 2021, vol. 1, pp. 69–76. (In Russ.).
- Goma T. V., Kalyagin A. N. et al. Efficacy of olocizumab in treatment of COVID-19 patients. *Acta Biomedica Scientifica*, 2022, vol. 7, no. 5–2, pp. 86–95. (In Russ.). <http://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.9>.
- Kuzovlev A. N., Ermokhina L. V., Melnikova N. S. et al. A Nomogram for Predicting Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 6–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-1-6-17>.
- Novikov P., Brovko M., Akulkina L. et al. Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.*, 2022, vol. 31, no. 2, pp. 51–56. (In Russ.). <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-51-56>.
- Polovinkin N. A., Nikolaeva A. A., Savincheva A. S. et al. Use of olokizumab in patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) in real clinical practice. *Trends in the development of science and education*, 2021, vol. 72, no. 2, pp. 45–49. (In Russ.). <http://doi.org/10.18411/lj-04-2021-56>.

7. Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Соколов Д. В. и др. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2021. - Т. 18, № 2. - С. 31–39. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39>.
8. Тавлueva Е. В., Иванов И. Г., Лыткина К. А. и др. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике // Клин. фармакол. и тер. - 2021. - Т. 30, № 3. - С. 31–37. <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.
9. Фомина Д. С., Андреев С. С., Андренова Г. В. и др. Эффективность терапии олокизумабом у пациентов с COVID-19 легкого или среднетяжелого течения с факторами риска прогрессии // Пульмонология. - 2023. - Т. 33, № 5. - С. 623–632. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632>.
10. Abdullah M. R., Alam Faizli A., Adzaludin N. S. et al. Convalescent plasma transfusion in severe COVID-19 patients: Clinical and laboratory outcomes // Malays J Pathol. - 2023. - Vol. 45, № 1. - P. 87–95.
11. Akimova A. A., Banshchikova N. E., Sizikov A. E. et al. Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-b-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic // Dokl Biochem Biophys. - 2024. - Vol. 518, № 1. - P. 291–299. <http://doi.org/10.1134/S1607672924701060>.
12. Automated hematology analyzer XN series (Для системы XN-1000). Руководство по эксплуатации, SYSMEX CORPORATION; 2010-2013. 430 с.
13. Blumenreich M. S. Chapter 153: The white blood cell and differential count. in book: clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. eds. Boston: Butterworths; 1990.
14. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: antiinflammatory strategies // J Biol Regul Homeost Agents. - 2020. - Vol. 4, № 2. - P. 327–331. <http://doi.org/10.23812/CONTI-E>.
15. Coomes E. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. Rev Med Virol. - 2020. - Vol. 30, № 6. - P. 1–9. <http://doi.org/10.1002/rmv.2141>.
16. COVID-19 coronavirus pandemic. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (дата обращения: 10.10.2024).
17. da Silva Amorim A. F., Sobalvarro J. V. M., Torres L. H. et al. Sotrovimab in the treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. - 2024. - Vol. 397, № 12. - P. 9573–9589. <http://doi.org/10.1007/s00210-024-03298-y>.
18. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // Lancet Respir Med. - 2020. - Vol. 8, № 4. - P. e21. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
19. Ford R. B., Mazzaferro E. M. Laboratory diagnosis and test protocols // Kirk & Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment. - 2011. - Vol. 6. - P. 551–634. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0798-4.00005-0>.
20. Freund N.T., Roitburd-Berman A., Sui J. et al. Reconstitution of the receptor-binding motif of the SARS coronavirus // Protein Eng Des Sel. - 2015. - Vol. 28, № 12. - P. 567–75. <http://doi.org/10.1093/protein/gzv052>.
21. Gallais F., Velay A., Nazon C. et al. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 associated with cellular immune response without seroconversion, france // Emerg Infect Dis. - 2021. - Vol. 27, № 1. - P. 113–121. <http://doi.org/10.3201/eid2701.203611>.
22. GeneFinder™ COVID-19 PLUS RealAmp Kit. Instructions for Use. OSANG Healthcare Co., Ltd; Korea: 10 p.
23. Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17, M., 14.12.2022. M.: 2022. – 260 p.
24. Khripun A. I., Starshinin A. V., Antipova Y. O. et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment // Ter Arkh. - 2022. - Vol. 94, № 5. - P. 668–674. <http://doi.org/10.26442/0040366.0.2022.05.201676>.
25. Liu Z., Xiao X., Wei X. et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 // J Med Virol. - 2020. - Vol. 92, № 6. - P. 595–601. <http://doi.org/10.1002/jmv.25726>.
26. Martinez-Sanz J., Muriel A., Ron R. et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with covid-19: a multicenter cohort study // Clin Microbiol Infect. - 2021. - Vol. 27, № 2. - P. 238–243. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.021>.
27. Michard F., Gan T. J., Kehlet H. Digital Innovations and emerging technologies for enhanced recovery programmes // Br J Anaesth. - 2017. - Vol. 119, № 1. - P. 31–39. <http://doi.org/10.1093/bja/aex140>.
7. Polushin Yu. S., Akmalova R. V., Sokolov D. V. et al. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. Messenger of anesthesiology and resuscitation, 2021, vol. 18, no 2, pp. 31–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39>.
8. Taylueva E. V., Ivanov I. G., Lytkina K. A. et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. Clin Pharmacol Ther., 2021, vol. 30, no. 3, pp. 31–37. (In Russ.). <http://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.
9. Fomina D. S., Andreev S. S., Andrenova G. V. et al. Efficacy of olokizumab in patients with mild or moderate COVID-19 and risk factors of progression. Pulmonologia, 2023, vol. 33, no. 5, pp. 623–632. (In Russ.). <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-623-632>.
10. Abdullah M. R., Alam Faizli A., Adzaludin N. S. et al. Convalescent plasma transfusion in severe COVID-19 patients: Clinical and laboratory outcomes. Malays J Pathol., 2023, vol. 45, no. 1, pp. 87–95.
11. Akimova A. A., Banshchikova N. E., Sizikov A. E. et al. Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-b-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic. Dokl Biochem Biophys, 2024, vol. 518, no. 1, pp. 291–299. <http://doi.org/10.1134/S1607672924701060>.
12. Automated Hematology Analyzer XN series (For XN-1000 system). Operation Manual, SYSMEX CORPORATION; 2010-2013. 430 p. (In Russ.).
13. Blumenreich M. S. Chapter 153: The white blood cell and differential count. in book: clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. eds. Boston: Butterworths; 1990.
14. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: antiinflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 327–331. <http://doi.org/10.23812/CONTI-E>.
15. Coomes E. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. Rev Med Virol, 2020, vol. 30, no. 6, pp. 1–9. <http://doi.org/10.1002/rmv.2141>.
16. COVID-19 coronavirus pandemic. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed: 10.10.2024).
17. da Silva Amorim A. F., Sobalvarro J. V. M., Torres L. H. et al. Sotrovimab in the treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, vol. 397, no. 12, pp. 9573–9589. <http://doi.org/10.1007/s00210-024-03298-y>.
18. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med, 2020, vol. 8, no. 4, pp. e21. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
19. Ford R. B., Mazzaferro E. M. Laboratory diagnosis and test protocols. Kirk & Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment, 2011, vol. 6, pp. 551–634. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0798-4.00005-0>.
20. Freund N.T., Roitburd-Berman A., Sui J. et al. Reconstitution of the receptor-binding motif of the SARS coronavirus. Protein Eng Des Sel, 2015, vol. 28, no. 12, pp. 567–75. <http://doi.org/10.1093/protein/gzv052>.
21. Gallais F., Velay A., Nazon C. et al. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 associated with cellular immune response without seroconversion, france. Emerg Infect Dis, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 113–121. <http://doi.org/10.3201/eid2701.203611>.
22. GeneFinder™ COVID-19 PLUS RealAmp Kit. Instructions for Use. OSANG Healthcare Co., Ltd; Korea: 10 p.
23. Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17, M., 14.12.2022. M.: 2022. – 260 p.
24. Khripun A. I., Starshinin A. V., Antipova Y. O. et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. Ter Arkh, 2022, vol. 94, no. 5, pp. 668–674. <http://doi.org/10.26442/0040366.0.2022.05.201676>.
25. Liu Z., Xiao X., Wei X. et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. J Med Virol, 2020, vol. 92, no. 6, pp. 595–601. <http://doi.org/10.1002/jmv.25726>.
26. Martinez-Sanz J., Muriel A., Ron R. et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with covid-19: a multicenter cohort study. Clin Microbiol Infect, 2021, vol. 27, no. 2, pp. 238–243. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.021>.
27. Michard F., Gan T. J., Kehlet H. Digital Innovations and emerging technologies for enhanced recovery programmes. Br J Anaesth, 2017, vol. 119, no. 1, pp. 31–39. <http://doi.org/10.1093/bja/aex140>.

28. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19 // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – P. 110698. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110698>.
29. Raiteri A., Piscaglia F., Granito A. et al. Tocilizumab: from rheumatic diseases to COVID-19 // *Curr Pharm Des.* – 2021. – Vol. 27, № 13. – P. 1597–1607. <http://doi.org/10.2174/1381612827666210311141512>.
30. Romano F., Lanzilao L., Russo E. et al. Comparison of ELISA with automated ECLIA for IL-6 determination in COVID-19 patients: an Italian real-life experience // *Pract Lab Med.* – 2024. – Vol. 39. – P. e00392. <http://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00392>.
31. Saini M., Rana M., Bhatti K. et al. clinical efficacy of remdesivir and favipiravir in the treatment of COVID-19 patients: scenario so far // *Curr Drug Res Rev.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 11–19. <http://doi.org/10.2174/2589977513666210806122901>.
32. Sethi I., Shaikh A., Sethi M. et al. Dosage and utilization of dexamethasone in the management of COVID-19: A critical review // *World J Virol.* – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. 95709. <http://doi.org/10.5501/wjv.v13.i3.95709>.
33. Srivastava P. K., Klomhaus A. M., Rafique A. et al. Guideline-directed medical therapy prescribing patterns and in-hospital outcomes among heart failure patients during COVID-19 // *Am Heart J Plus.* – 2024. – Vol. 45. – P. 100440. <http://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100440>.
34. STart Max. Руководство пользователя. Diagnostica Stago; 2016.
35. Sultana J., Cutroneo P. M., Crisafulli S. et al. Azithromycin in COVID-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines // *Drug Saf.* – 2020. – Vol. 43, № 8. – P. 691–698. <http://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>.
36. Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782–793. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
37. Wilar G., Suhandi C., Fukunaga K. et al. Efficacy and safety of tofacitinib on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, № 19. – P. e38229. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38229>.
38. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934–943. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
39. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
28. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020, vol. 131, pp. 110698. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110698>.
29. Raiteri A., Piscaglia F., Granito A. et al. Tocilizumab: from rheumatic diseases to COVID-19. *Curr Pharm Des.* 2021, vol. 27, no. 13, pp. 1597–1607. <http://doi.org/10.2174/1381612827666210311141512>.
30. Romano F., Lanzilao L., Russo E. et al. Comparison of ELISA with automated ECLIA for IL-6 determination in COVID-19 patients: an Italian real-life experience. *Pract Lab Med.* 2024, vol. 39, pp. e00392. <http://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00392>.
31. Saini M., Rana M., Bhatti K. et al. clinical efficacy of remdesivir and favipiravir in the treatment of COVID-19 patients: scenario so far. *Curr Drug Res Rev.* 2022, vol. 14, no. 1, pp. 11–19. <http://doi.org/10.2174/2589977513666210806122901>.
32. Sethi I., Shaikh A., Sethi M. et al. Dosage and utilization of dexamethasone in the management of COVID-19: A critical review. *World J Virol.* 2024, vol. 13, no. 3, pp. 95709. <http://doi.org/10.5501/wjv.v13.i3.95709>.
33. Srivastava P. K., Klomhaus A. M., Rafique A. et al. Guideline-directed medical therapy prescribing patterns and in-hospital outcomes among heart failure patients during COVID-19. *Am Heart J Plus.* 2024, vol. 45, pp. 100440. <http://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100440>.
34. STart Max. User Manual. Diagnostica Stago; 2016. (In Russ.).
35. Sultana J., Cutroneo P. M., Crisafulli S. et al. Azithromycin in COVID-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines. *Drug Saf.* 2020, vol. 43, no. 8, pp. 691–698. <http://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>.
36. Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020, vol. 324, no. 8, pp. 782–793. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
37. Wilar G., Suhandi C., Fukunaga K. et al. Efficacy and safety of tofacitinib on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2024, vol. 10, no. 19, pp. e38229. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38229>.
38. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020, vol. 180, no. 7, pp. 934–943. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
39. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного района, 197706, Россия, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9А

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, 191011, Россия, Санкт-Петербург, ул. Малая Садовая, д. 1

Хоботникова Светлана Романовна
врач-клинический фармаколог, Городская больница № 40.
E-mail: fridmansr@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5796-2444

Хоботников Дмитрий Николаевич
врач – анестезиолог-реаниматолог, зав/ отделением
ОРИТ № 2, Городская больница № 40.
E-mail: xobotnikov@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2943-9004

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Hospital № 40,
9A, Borisova str., Saint Petersburg, Russia, 197706

Kirov Military Medical Academy,
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

St. Petersburg State University,
7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russia,
199034

Health Committee of the Saint Petersburg Administration,
1, Malaya Sadovaya str., Saint Petersburg, 191011, Russia

Khobotnikova Svetlana R.
Clinical Pharmacologist, City Hospital № 40.
E-mail: fridmansr@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5796-2444

Khobotnikov Dmitry N.
Anesthesiologist-Intensivist, Head of the Intensive Care Unit
№ 2, City Hospital № 40.
E-mail: xobotnikov@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2943-9004

Асиновская Анна Юрьевна

канд. мед. наук, зам. главного врача по науке, врач высшей категории, Городская больница № 40.
E-mail: anna_anisenkova@list, ORCID: 0000-0001-5642-621X

Попов Олег Сергеевич

биостатистик, специалист Научно-исследовательского отдела «Научно-исследовательская лаборатория трансляционной биомедицины», Городская больница № 40.
ORCID: 0000-0003-1778-0165

Близнюк Ольга Игоревна

врач-кардиолог, Городская больница № 40, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
E-mail: olyarus_b.o.i@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1017-4966

Сарана Андрей Михайлович

первый заместитель председателя комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, канд. мед. наук, директор Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет.
E-mail: asarana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3198-8990

Щеголев Алексей Валерианович

д-р мед. наук, начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, главный анестезиолог-реаниматолог МО РФ, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X

Шербак Сергей Григорьевич

д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный врач, Городская больница № 40.
E-mail: sgsherbak@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5047-2792

Asinovskaya Anna Yu.

Deputy Chief Physician for Science, Cand. of Sci. (Med.),
Doctor of the Highest Category, City Hospital № 40.
E-mail: anna_anisenkova@list, ORCID: 0000-0001-5642-621X

Popov Oleg S.

Biostatistician, Specialist of the Research Department,
Research Laboratory of Translational Biomedicine, City Hospital № 40.
ORCID: 0000-0003-1778-0165

Bliznyuk Olga I.

Cardiologist, City Hospital № 40, Assistant of the Department of Faculty Therapy with a course of Endocrinology, Cardiology with the Clinic named after academician G.F. Lang, Pavlov University.
E-mail: olyarus_b.o.i@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1017-4966

Sarana Andrey M.

First Deputy Chairman of the Health Committee of Saint Petersburg, Cand. of Sci. (Med.), Director of the Medical Institute, St. Petersburg State University.
E-mail: asarana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3198-8990

Shchegolev Alexey V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kirov Military Medical Academy, Chief Anesthesiologist-Intensivist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Chief Freelance Specialist in Anesthesiology and Intensive Care Medicine of the Health Committee of Saint Petersburg.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X

Shcherbak Sergey G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Honored Doctor of the Russian Federation, City Hospital № 40.
E-mail: sgsherbak@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5047-2792