

УДК 616.08:616.98:577

DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-3-77-84

ВЛИЯНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРОТЕКАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Землянухина О. А.¹, Остроушко И. П.², Суворова И. М.², Кривошеева Е. В.², Калаев В. Н.¹,

Ларина А. В.¹, Семенова Е. Ф.³

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»), 394018, площадь Университетская 1, Воронеж, Россия

²БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», 394066, Московский проспект 151, Воронеж, Россия

³Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Землянухина Ольга Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБОУ ВО «ВГУ», e-mail: oz54@mail.ru

For correspondence: Olga A. Zemlyanukhina, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, VSU, e-mail: oz54@mail.ru

Information about authors:

Zemlyanukhina O. A., <https://orcid.org/0000-0003-4221-4413>

Ostroushko I. P., <https://orcid.org/0000-0001-5661-3947>

Suvorova I. M., <https://orcid.org/0000-0002-9856-866X>

Krivosheeva E. V., <https://orcid.org/0000-0003-1122-1178>

Kalaev V. N., <https://orcid.org/0000-0002-4247-4509>

Larina A. V., <https://orcid.org/0000-0001-5389-9580>

Semenova E. F., <http://orcid.org/0000-0002-7987-6886>

РЕЗЮМЕ

На примере одного клинического случая показано влияние 3 иммунотропных препаратов: гидроксихлорохина, тоцилизумаба, артемии на протекание цитокинового шторма при коронавирусной инфекции. Коронавирус относится к системной инфекции, поражая не только легкие и дыхательные пути, но и другие органы и системы: сердечно-сосудистую, иммунную и др. Тактика лечения зависела от кормобидного статуса пациента. В данном случае в анамнезе пожилой пациентки (66 лет) имелись бронхиальная астма и онкология. Пациентка была переведена в стационарные условия после 7 дней гипертермии (более 38°C). Наблюдались лимфопения, повышенная СОЭ (43 мм/час). Биохимические показатели также имели отклонения: уровень ЛДГ был равен 606 ед/л (при верхней границе нормы 450 ед/л), уровень ИЛ-6 был повышен незначительно – 16.0 пг/мл (норма 0-10 пг/мл). На этой стадии заболевания применяли новоклав с целью предотвращения бактериальной инфекции, дексаметазон, цибор – антикоагулянт прямого действия, гидроксихлорохин. Через неделю состояние пациентки значительно ухудшилось. Наблюдалась одышка, гипертермия держалась на уровне 38.5 °С, сатурация снизилась до 77 %, содержание ИЛ-6 превысило 300 пг/мл, прокальцитонина возросло до 0.5 мкг/л, С-реактивного белка до 67.5 мг/л, ферритина до 579 мг/мл, что соответствовало проявлению симптомов «цитокинового шторма». Однократное введение иммунотропного препарата тоцилизумаба на протяжении следующих трех суток не привело к снижению показателей. Пациентка была переведена на неинвазивную вентиляцию легких с одновременным введением другого, блокирующего непосредственно ИЛ-6 препарата, – артемии в дозе 64 мг. В течение суток концентрация С-реактивного белка, уровень АСАТ и интерлейкина-6 снизились до нормы. Через неделю состояние пациентки стало удовлетворительным, и она была выписана из стационара с поражением легких КТ-3. Можно говорить, что использование клинических биомаркеров воспаления (С-реактивного белка и ИЛ-6) позволяет выработать индивидуальный подход в лечении тяжелых случаев коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирус, клинические проявления, цитокиновый шторм, лечение, иммуносупрессивные препараты, гидроксихлорохин, тоцилизумаб.

THE INFLUENCE OF IMMUNOTROPIC DRUGS ON THE CYTOKINE STORM IN CORONAVIRUS INFECTION (ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE)

Zemlyanukhina O. A.¹, Ostroushko I. P.², Suvorova I. M.², Krivosheeva E. V.², Kalaev V. N.¹,
Larina A. V.¹, Semenova E. F.³

¹Voronezh State University, Voronezh, Russia

²Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

³Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

On the example of one clinical case, the effects of three immunotropic drugs: hydroxychloroquine, tocilizumab, and

arthralgia on the course of cytokine storm in coronavirus infection were shown. Coronavirus refers to a systemic infection, affecting not only the lungs and respiratory tract, but also other organs and systems: cardiovascular, immune, etc. The tactics of treatment depended on the feeding status of the patient. In this case, an elderly female patient (66 years old) had bronchial asthma and oncology in the anamnesis. The patient was transferred to an inpatient setting after 7 days of abnormal temperature (above 38°C). Lymphopenia, increased ESR (43 mm/h) were observed. Biochemical parameters also had deviations: the level of LDG was 606 U/l (the upper limit of the norm of 450 U/l), the level of IL-6 was slightly increased - 16.0 pg/ml (the norm of 0-10 pg/ml). At this stage of the disease, Novoclav was used to prevent bacterial infection, Dexamethasone, Cibor, and Hydroxychloroquine. After a week, the patient's condition worsened significantly. Shortness of breath was observed, body temperature remained at 38.5°C, saturation decreased to 77%, the content of IL-6 exceeded 300 pg/ml, procalcitonin increased to 0.5 µg/l, C-reactive protein - to 67.5 mg/l, ferritin - up to 579 mg/ml that appropriated to the manifestation of symptoms of cytokine storm. An administration of the immunotropic drug Tocilizumab within the next three days did not cause the decrease of parameters. The patient was begun non-invasive ventilation of lungs with the simultaneous appointment of another blocker of IL-6 - arthralgia (64 mg). During a day, the concentration of C-reactive protein and IL-6 decreased to normal. A week later, the patient's condition became satisfactory, and she was discharged from the hospital with CT3 pulmonary lesion. We can say that the use of clinical biomarkers of inflammation (C-reactive protein and IL-6) allows us to make an individual program in the treatment of severe cases of coronavirus infection.

Key words: coronavirus, clinical signs, cytokine storm, therapy, antiviral drugs, Hydroxychloroquine, Tocilizumab.

Коронавирус SARS-CoV-2 относится к линии Beta-CoV семейства *Coronaviridae* и представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус. В настоящее время существует множество протоколов лечения от данной вирусной инфекции в зависимости от стадии заболевания и тяжести состояния пациента (коморбидный и мультикоморбидный статусы). Тактика лечения зависит от сопутствующих заболеваний и возраста пациента. Маркерами тяжести протекания заболевания являются повышение температуры тела на длительный период (2-4 недели), снижение сатурации крови SpO₂, измеряемой с помощью пульсоксиметра, ниже 95%, КТ-картина легких и другие. К клиническим маркерам болезни относятся нарушения свертываемости крови, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание лимфоцитов и С-реактивного белка (СРБ), повышение содержания железосодержащего белка ферритина и противовоспалительного цитокина – интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также другие показатели крови [1; 2].

COVID-19 относится к системной инфекции, несмотря на то, что поражает легкие и дыхательные пути. В ходе заболевания у многих пациентов наблюдаются ухудшение состояния и других органов и систем, например, сердечно-сосудистой, иммунной, кроветворной, а также поражения ЖКТ и неврологические нарушения [3-5].

В настоящее время для лечения коронавирусной инфекции используются разнообразные лекарственные препараты, подавляющие нерегулируемый иммунный ответ организма, к числу которых в том числе относятся и гидроксихлорохин, тоцилизумаб и артралгия. Целью работы являлось исследование влияния вышеуказанных иммунотропных препаратов на лечение цито-

кинового шторма на примере индивидуального клинического случая.

Проводили исследования клинических и биохимических показателей крови в динамике у пациентки 66 лет, имеющей в анамнезе бронхиальную астму и онкологическое заболевание, с тяжелым протеканием коронавирусной инфекции. Лечение проходило с 15.11.2020 г. по 1.12.2020 г. в отделении для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией №2 БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1». Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex-XT-4000i. Для определения содержания СРБ, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, АЛАТ, АСАТ и ЛДГ использовали автоматический анализатор Humastar 600. Тропонин I, Д-димер, ферритин определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 XPi. Определение показателей гемостаза (фибриноген, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) проводили на коагулометре Destyni Plus. Концентрацию прокальцитонина определяли с помощью иммунохроматографических тестов. Определение концентрации интерлейкина-6 проводили с использованием электрохемилюминесцентного иммуноанализа на тестах «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ».

Пациентка в течение первой недели заболевания находилась дома, ее температура держалась на уровне 38.5°C, снижаясь на недолгий период под действием жаропонижающих препаратов до 37.3°C. После недельного пребывания в домашних условиях была сделана КТ, показавшая признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ2). Всего различают 4 степени поражения легких по степени тяжести, где КТ2 характеризу-

ет пневмонию с вовлечением в патологический процесс 25-50% легких.

В результате пациентка была переведена в стационарные условия Воронежской областной

клинической больницы №1. При поступлении были сделаны клинический и биохимический анализы крови (табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови у больной на разных сроках лечения

Показатель	Референтные пределы	Даты исследования		
		15.11.2020	21.11.2020	25.12.2020
Лейкоциты, 10^9 /л	4.0-8.8	5.9	6.3	3.8
Эритроциты, 10^{12} /л	3.4-5.2	3.8	3.6	4.3
Гемоглобин, г/л	110.0-156.0	120.0	114.0	137.0
Гематокрит, %	31.5-46.0	37.0	32.0	42.1
Тромбоциты, 10^9 /л	150.0-400.0	153.0	271.0	297.0
Гранулоциты, %	40.0-70.0	81.0	79.0	-
Лимфоциты, %	18.0-37.0	7.0	11.0	-
СОЭ, мм/час	2.0-20.0	43.0	53.0	5.0

Снижение содержания лимфоцитов через 7 суток с начала появления первых симптомов заболевания стало очевидным, при этом лейкопения не обнаруживалась. По литературным данным [6], в течение первых двух месяцев эпидемии в Китае лимфоцитопения наблюдалась у 83.2% заболевших, а лейкопения – у 33,7%.

При госпитализации у пациентки также отмечалось повышенное значение СОЭ – 43.0 мм/час. Так как этот показатель является неспецифическим и зависит от многих факторов, было измерено содержание СРБ, являющегося одним из маркеров легочного поражения, которое составило 120 мг/л при норме от 0 до 5.0. В.Е. Young et al. [7] было выявлено увеличение данного показателя у 60.7% пациентов, а при более тяжелом протекании заболевания – у 81.5% пациентов. Из литературных данных известно [8], что биомаркерами тяжести заболевания служат такие показатели сыворотки крови как содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ), прокальцитонина, ферритина и ИЛ-6. Уровень ЛДГ у пациентки был существенно повышен – до 606,0 ед/л (референтные значения 225.0-450.0 ед/л), а уровень ИЛ-6 был повышен незначительно – 16.0 пг/мл при норме 0-10 пг/мл. Поэтому на начальной стадии лечения применяли внутривенное введение новоклава с целью предотвращения бактериальной инфекции легких в течение 10 дней, а также дексаметазона в концентрации 20 мг 1 раз в сутки. Дексаметазон является глюкокортикоидным гормоном и применяется для лечения тяжелых форм пневмонии и гиперергических отклонений (цитокиновый шторм), обладает иммунодепрессивным действием и тормозит образование цитокинов [9].

Возможным и частым осложнением при коронавирусной инфекции являются нарушения свертываемости крови, за которые отвечают такие показатели как уровень Д-димера (продукт распада фибрина) (≥ 0.5 мг/л), протромбиновое время, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и др. [10-12]. Для исключения подобных осложнений и предотвращения тромбоза глубоких вен, а также инфаркта миокарда и инсульта, пациентам вводят антикоагулянты. В частности, обследуемой пациентке профилактически вводили цибор подкожно по 2500 МЕ 1 раз в сутки 16 дней. Цибор является антикоагулянтом прямого действия (группа низкомолекулярных гепаринов), которые считаются более предпочтительными, чем антагонисты витамина К, из-за возможного взаимодействия последних с препаратами, применяемых при лечении COVID-19 [13].

В качестве ингибирующего ИЛ-6 препарата был использован гидроксихлорохин (200 мг 2 раза в сутки, 1 день, с последующим уменьшением концентрации до 100 мг в течение 5 дней). Гидроксихлорохин является умеренным иммуносупрессором, подавляющим синтез цитокинов. По литературным данным [14], введение препарата не оказывает существенного влияния на облегчение состояния пациентов, а также на развитие острого дистресс-синдрома и летальность.

Несмотря на предпринимаемые усилия, состояние пациентки к концу первой недели пребывания в стационаре ухудшилось: наблюдалось стабильное повышение температуры выше 38°C , нарастание одышки. Клинически это выражалось в увеличении содержания интерлейкина-6

выше 300 пг/мл, прокальцитонина – до 0.5 нг/мл, СРБ – до 67.5 мг/л (табл. 2). Содержание ферритина превысило верхнюю границу нормы сначала в 2.4 раза, а затем в 3.5 раза, что свидетельствовало о начале цитокинового шторма и значительном ухудшении состояния пациентки. Тоцилизумаб (актемра), являющийся моноклональным антителом, по данным исследователей [15; 16], осуществляет ингибирование ИЛ-6, являясь более действенным препаратом, чем гидроксихлорохин. Однако однократное введение актемры (162 мг) подкожно 20.11.2020 г. не привело к улучшению состояния, при этом сатурация крови снизилась до 77%. Пациентка была переведена на неинвазивную вентиляцию легких. Было решено применить отечественный препарат артлегия (олокизумаб), также относящийся к моноклональным антителам, блокирующим ИЛ-6, а не его рецепторы, рекомендованный МЗ для лечения коронавирусной инфекции. После подкожного введения препарата в переднюю брюшную стенку (64 мг) в течение суток уровень СРБ снизился до 10.4 мг/л, уровень АСТ снизился с 43 до 20 ед/л, а содержание интерлейкина-6 упало до 3.0 пг/мл. Одновременно, практически в течение 3-х часов, температура тела понизилась до нормальных значений. При этом содержание ферритина оставалось чрезвычайно высоким – 579.0 мг/л, медленно снизившись через 7 дней после ведения артлегии до 569.0 мг/л. К 30.11.2020 г. состояние пациентки стало удовлетворительным, и она была выписана из стационара с КТЗ объемом поражения легких, характеризующимся как среднетяжелая пневмония с поражением 50-75% легких. Нужно отметить, что при выписке содержание ферритина у пациентки осталось очень высоким – 569 мг/л (при верхней границе нормы 148.0), наблюдалась слабая тенденция к снижению. Было решено не вмешиваться в дальнейший процесс нормализации состояния иммунной системы и наблюдать за постепенным снижением уровня ферритина.

В настоящее время существует несколько препаратов для лечения COVID-19, кроме артлегии и актемры. В силу того, что артлегия является неспецифическим препаратом, применяемым при лечении артрита, ее заменили препаратом авифавир. Кроме того, найдено новое лекарство, применяемое при слабой и средней тяжести протекания болезни, – пегинтерферон лямбда, которое действует на уровень коронавирусной РНК [17]. В списке специфических препаратов остались фавипиравир, сарилумаб и другие [18; 19].

В результате исследований влияния трех противовоспалительных препаратов на цито-

киновый шторм было выявлено эффективное действие лишь одного из них – отечественного препарата артлегии. Следует отметить, что отслеживание биомаркеров [20; 21] воспаления в крови – ИЛ-6, СРБ, ферритина – в ходе проводимого противовирусного лечения, позволяет разработать точный и индивидуальный подход к интенсивной терапии для пациентов с тяжелой формой коронавирусной болезни, имеющих в анамнезе аллергическую астму [22] и другие факторы, влияющие на кормобидность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере одного клинического случая показано влияние 3 иммунотропных препаратов: гидроксихлорохина, тоцилизумаба, артлегии на протекание цитокинового шторма при коронавирусной инфекции. Тактика лечения зависела от кормобидного статуса пациента. Использование клинических биомаркеров воспаления (СРБ и ИЛ-6) позволяет выработать индивидуальный подход в лечении тяжелых случаев коронавирусной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костинов М. П., Свитич О. А., Маркелова Е. В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: Группа МДВ; 2020.
2. Пащенко М. В., Хаитов М. Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020;41(5):5-18. doi:10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18.
3. Авдеев С. Н., Царева Н. А., Мержоева З. М., Трущенко Н. В., Ярошецкий А. И. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. Пульмонология. 2020;30(2):151-163. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.
4. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chronic. Dis. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
5. Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):310-318. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571.
6. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong

Показатели биохимического анализа крови у больной на разных сроках лечения

Показатель	Референтные пределы	Даты взятия проб								
		15.11.2020	16.11.2020	17.11.2020	20.11.2020	21.11.2020	24.11.2020	27.11.2020	30.11.2020	25.12.2020
Глюкоза, ммоль/л	4.2-6.4	5.9					6.6	4.7		5.42
Амилаза, ед/л	0.0-100.0	3.8					60.0	70.0		57.0
СРБ, мг/л	0.0-5.0	120.0				67.5	10.4	3.2	9.0	0.4
Общий белок, г/л	66.0-87.0	57.0					57.0		62.0	
Мочевина, ммоль/л	1.7-8.3	7.0					6.1			
Креатинин, мкмоль/л	44.0-115.0	94.0					84.0	76.0		52.3
АСТ, ед/л	0.0-31.0	43.0					20.0	26.0	21.0	17.7
АЛТ, ед/л	0.0-32.0	21.0					31.0	49.0	45.0	20.1
Билирубин общий, мкмоль/л	2.0-21.0	12.0					10.0	9.0		
Билирубин связанный, мкмоль/л	0.0-3.42	2.0					1.0	1.0		
Билирубин свободный, мкмоль/л	3.8-17.58	10.0					9.0	8.0		
ЛДГ, ед/л	225.0-450.0		606.0							
ИЛ-6, пг/мл	0.0-10.0		16.0		>300	>300	3.0			8.19
Тропонин I, мг/мл	0.0-1.0			до 0.2						
Ферритин, мг/л	5.0-148.0			362.0			579.0		569.0	
Прокальцитонин, мкг/л	0.0-0.5					0.5				
Альбумин, г/л	38.0-51.0						35.3			40.32
Фибриноген, г/л	1.75-4.0						3.81	2.62	3.53	
Протромбиновое отношение	0.9-1.3						0.91	0.88	0.93	
Протромбиновое время, сек	12.0-18.0						13.6	13.2	13.8	
АЧТВ, сек	22.6-35.0						24.7	23.7	27.2	
Тромбиновое время, сек	9.0-12.0						12.8	14.8	11.1	
Протромбиновый индекс	80-100									87

- Shan, Chun-liang Lei, David S.C. Hui, Bin Du, Lan-juan Li, Guang Zeng, Kwok-Yung Yuen, Ru-chong Chen, Chun-li Tang, Tao Wang, Ping-yan Chen, Jie Xiang, Shi-yue Li, Jin-lin Wang, Zi-jing Liang, Yi-xiang Peng, Li Wei, Yong Liu, Ya-hua Hu, Peng Peng, Jian-ming Wang, Ji-yang Liu, Zhong Chen, Gang Li, Zhi-jian Zheng, Shao-qin Qiu, Jie Luo, Chang-jiang Ye, Shao-yong Zhu, Nan-shan Zhong. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
1. Barnaby Edward Young, Sean Wei Xiang Ong, Shirin Kalimuddin, Jenny G. Low, Seow Yen Tan, Jiashen Loh, Oon-Tek Ng, Kalisvar Marimuthu, Li Wei Ang, Tze Minn Mak, Sok Kiang Lau, Danielle E. Anderson, Kian Sing Chan, Thean Yen Tan, Tong Yong Ng, Lin Cui, Zubaidah Said, Lalitha Kurupatham, Mark I-Cheng Chen, Monica Chan, Shawn Vasoo, Lin-Fa Wang, Boon Huan Tan, Raymond Tzer Pin Lin, Vernon Jian Ming Lee. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488. doi:10.1001/jama.2020.3204.
 2. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 3. Villar J., Ferrando C., Martínez D. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
 4. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang, Bin Cao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 5. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang, Li Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736 (20) 30211-7.
 6. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, Hui Xiang, Zhenshun Cheng, Yong Xiong, Yan Zhao, Yirong Li, Xinghuan Wang, Zhiyong Peng. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
 7. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810.
 8. Yildirim F. Chloroquine and Hydroxychloroquine in Treatment of COVID-19 Disease. *J. Crit. Intensive Care.* 2020;11(1.1):23–26. doi.org/10.37678/dcybd.2020.2387
 9. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W. G., Kramer B., Neidhart J. D., Criner G.J., Kaplan-Lewis E., Baden R., Pandit L., Cameron M. L., Garcia-Diaz J., Chávez V., Mekebeb-Reuter M., Lima de Menezes F., Shah R., González-Lara M. F., Assman B., Freedman J., Mohan S. V. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
 10. Coomes R. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020;30(6):1-9. doi:10.1002/rmv.2141.
 11. Kumada H., Suzuki F., Suzuki Y., Toyota J., Karino Y., Chayama K., Kawakami Y., Fujiyama S., Ito T., Itoh Y., Tamura E., Ueki T., Ishikawa H., Hu W., McPhee F., Linaberry M., E. Hughes E. Randomized Comparison of Daclatasvir + Asunaprevir Versus Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Japanese Hepatitis C Virus Patients. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(1):14-22. doi: 10.1111/jgh.13073.
 12. Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, Zhihong Hu, Wu Zhong, Gengfu Xiao. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently. *Cell Research.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
 13. Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E., Mehta A. K., Zingman B. S., Kalil A. C., Hohmann E., Chu H. Y., Luetkemeyer A., Kline S., Lopez de Castilla D., Finberg R. W., Dierberg K., Tapson V., Hsieh L., Patterson T. F., Paredes R., Sweeney D. A., Short W. R., Touloumi G., Lye D. C., Ohmagari N., Myoung-don Oh, Ruiz-Palacios G. M., Benfield T., Fätkenheuer G., Kortepeter M. G., Atmar R. L., Buddy Creech C., Lundgren J., Babiker A. G., Pett S., Neaton J.D., Burgess T. H., Bonnett T., Green M., Makowski M., Osinusi A., Nayak S., Lane H.

C. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764.

7. Tanaka T., Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4):288-294. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0022.

8. Rossi J.-F., Lu Z.-Y., Jourdan M., Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clinical Cancer Research.* 2015;21(6):1248-1257. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2291

9. Johnston S. L. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy.* 2020;75(7):1543-1545. doi:10.1111/all.14348.

REFERENCES

1. Kostinov M. P., Svitich O. A., Markelova E. V. Potential prophylaxis of COVID-19 in high risk groups. Temporary manual for the doctors. M.: Gruppya MDV; 2020. (In Russ.).

2. Paschenkov M. V., Khaitov M. R. Immune response against epidemic coronaviruses. *Immunology.* 2020;41(5):5-18. (In Russ.). doi:10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18.

3. Avdeev S. N., Tsareva N. A., Merzhoeva Z. M., Trushenko N. V., Yarosheckij A. I. Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit. *Pulmonology.* 2020;30(2):151-163. (In Russ.) doi:10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.

4. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., Mac Kenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.

5. Yavelov I. S., Drapkina O. M. COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):310-318. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2020-2571

6. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, David S.C. Hui, Bin Du, Lan-juan Li, Guang Zeng, Kwok-Yung Yuen, Ru-chong Chen, Chun-li Tang, Tao Wang, Ping-yan Chen, Jie Xiang, Shi-yue Li, Jin-lin Wang, Zi-jing Liang, Yi-xiang Peng, Li Wei, Yong Liu, Ya-hua Hu, Peng Peng, Jian-ming Wang, Ji-yang Liu, Zhong Chen, Gang Li, Zhi-jian Zheng, Shao-qin Qiu, Jie Luo, Chang-jiang Ye, Shao-yong Zhu, Nan-shan Zhong. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708 –1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

7. Barnaby Edward Young, Sean Wei Xiang Ong, Shirin Kalimuddin, Jenny G. Low, Seow

Yen Tan, Jiashen Loh, Oon-Tek Ng, Kalisvar Marimuthu, Li Wei Ang, Tze Minn Mak, Sok Kiang Lau, Danielle E. Anderson, Kian Sing Chan, Thean Yen Tan, Tong Yong Ng, Lin Cui, Zubaidah Said, Lalitha Kurupatham, Mark I-Cheng Chen, Monica Chan, Shawn Vasoo, Lin-Fa Wang, Boon Huan Tan, Raymond Tzer Pin Lin, Vernon Jian Ming Lee. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488. doi:10.1001/jama.2020.3204.

8. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

9. Villar J., Ferrando C., Martínez D. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5.

10. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang, Bin Cao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

11. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang, Li Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

12. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, Hui Xiang, Zhenshun Cheng, Yong Xiong, Yan Zhao, Yirong Li, Xinghuan Wang, Zhiyong Peng. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.

23. 20. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management

- of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810.
13. Yildirim F. Chloroquine and Hydroxychloroquine in Treatment of COVID-19 Disease. *J. Crit. Intensive Care.* 2020;11(1.1):23–26. doi.org/10.37678/dcybd.2020.2387
14. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D., Criner G.J., Kaplan-Lewis E., Baden R., Pandit L., Cameron M.L., Garcia-Diaz J., Chávez V., Mekebeb-Reuter M., Lima de Menezes F., Shah R., González-Lara M.F., Assman B., Freedman J., Mohan S.V. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/NEJMoa2030340.
15. Coomes R. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020;30(6):1-9. doi:10.1002/rmv.2141.
16. Kumada H., Suzuki F., Suzuki Y., Toyota J., Karino Y., Chayama K., Kawakami Y., Fujiyama S., Ito T., Itoh Y., Tamura E., Ueki T., Ishikawa H., Hu W., McPhee F., Linaberry M., E. Hughes E. Randomized Comparison of Daclatasvir + Asunaprevir Versus Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Japanese Hepatitis C Virus Patients. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(1):14-22. doi:10.1111/jgh.13073.
17. Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, Zhihong Hu, Wu Zhong, Gengfu Xiao. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently. *Cell Research.* 2020;30(3):269-271. doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0.
18. Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E., Mehta A. K., Zingman B. S., Kalil A. C., Hohmann E., Chu H. Y., Luetkemeyer A., Kline S., Lopez de Castilla D., Finberg R. W., Dierberg K., Tapson V., Hsieh L., Patterson T.F., Paredes R., Sweeney D. A., Short W. R., Touloumi G., Lye D. C., Ohmagari N., Myoung-don Oh, Ruiz-Palacios G. M., Benfield T., Fätkenheuer G., Kortepeter M. G., Atmar R. L., Buddy Creech C., Lundgren J., Babiker A. G., Pett S., Neaton J. D., Burgess T. H., Bonnett T., Green M., Makowski M., Osinusi A., Nayak S., Lane H.C. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
19. Tanaka T., Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4):288-294. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0022.
20. Rossi J.-F., Lu Z.-Y., Jourdan M., Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clinical Cancer Research.* 2015;21(6):1248-1257. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2291.
21. Johnston S. L. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy.* 2020;75(7):1543-1545. doi:10.1111/all.14348.

