

УДК 615.37: 616.24-001

DOI: 10.14427/jipai.2020.4.27

Опыт применения тоцилизумаба в реанимационном отделении инфекционного госпиталя для пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

М.А. Петрушин¹, В.А. Леонтьева^{1,2}, А.С. Малыгин^{1,2}, М.А. Демидова²¹ Тверская областная клиническая больница, Тверь² Тверской государственный медицинский университет, Тверь

Experience of using tocilizumab in the intensive care unit of a CoVID-19 infectious hospital

M.A. Petrushin¹, V.A. Leontyeva^{1,2}, A.S. Malygin^{1,2}, M.A. Demidova²¹ Tver Regional Clinical Hospital, Tver, Russia² Tver State Medical University, Tver, Russia

Аннотация

Цель исследования – оценка эффективности применения тоцилизумаба у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционного госпиталя. Материал и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезней 40 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой формы. Средний возраст пациентов составил $58,3 \pm 1,8$ лет, объем поражения легочной ткани был равен $83,2 \pm 2,0\%$. Результаты: общая выживаемость пациентов, которые получали иммуносупрессивную терапию тоцилизумабом в комбинации с пульс-терапией глюкокортикостероидами составила 55%, а пациентов со 100% поражением легких – 44%. Применение тоцилизумаба (4-8 мг/кг) приводило к статистически значимому снижению уровня С-реактивного белка крови, что является показателем адекватной фармакотерапии «цитокинового шторма» в ОРИТ.

Ключевые слова

COVID-19, тоцилизумаб, реанимация, моноклональные антитела, ингибиторы интерлейкинов

Введение

Тоцилизумаб (в РФ зарегистрирован под торговым наименованием Актемра) – препарат из группы иммунодепрессантов, представляющий собой рекомбинатное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору интерлейки-

Summary

The objective of the study was the evaluation of the effectiveness of tocilizumab in patients with coronavirus infection COVID-19 who were treated in the intensive care unit of an infectious diseases hospital. Material and methods. A retrospective analysis of the case histories of 40 patients with confirmed severe and extremely severe coronavirus infection COVID-19 was performed. The average age of the patients was 58.3 ± 1.8 years, the total lung lesion volume was $83.2 \pm 2.0\%$. Results: The survival rate in patients who received immunosuppressive therapy with tocilizumab in combination with pulse therapy of glucocorticosteroids was 55%, and 44% in patients with 100% lung involvement. The use of tocilizumab (4-8 mg / kg) led to a statistically significant decrease in the level of C-reactive protein in the blood, which was an indicator of adequate pharmacotherapy of the "cytokine storm" in the ICU.

Keywords

COVID-19, tocilizumab, resuscitation, monoclonal antibodies, interleukin inhibitors

на-6 (IL-6). Препарат выпускают в форме раствора для подкожного введения и концентрата для приготовления раствора для внутривенных инфузий. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению основными показаниями для тоцилизумаба являются ревматоид-

ный артрит, полиартикулярный и системный идиопатический ювенильный артриты [1]. В США тоцилизумаб одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (англ. Food and Drug Administration) для лечения цитокинового шторма, связанного с химерной антигенной рецепторной Т-клеточной терапией CAR-T (англ. Chimeric Antigen Receptor T-Cell) [2].

В настоящее время во многих странах проводятся исследования эффективности применения тоцилизумаба и других ингибиторов интерлейкинов по незарегистрированному показанию (off label) – при новой коронавирусной инфекции COVID-19. В отсутствие эффективных противовирусных средств против SARS-CoV-2 использование средств патогенетической терапии при COVID-19 представляет закономерный интерес. Иммунные нарушения в организме пациентов были выявлены при предыдущих вспышках коронавирусной инфекции, таких как SARS-CoV (англ. severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром) и MERSCoV (англ. Middle East respiratory syndrome – ближневосточный респираторный синдром). Исследования показали, что непосредственной причиной поражения легочной ткани являлась не репликация вируса в альвеолоцитах, а чрезмерный иммунный ответ, сопровождавшийся повреждением собственных клеток [3]. Обоснованием для использования ингибиторов интерлейкинов при тяжелом течении коронавирусной инфекции COVID-19 является необходимость предупреждения и угнетения развития синдрома высвобождения цитокинов («цитокинового шторма»), создающего угрозу возникновения и прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и смерти.

В РФ применение моноклональных антител с антицитокиновой активностью (тоцилизумаб, канакинумаб, олакизумаб, сарилумаб, левилимаб) при COVID-19 регламентируется временными методическими рекомендациями [4]. В соответствии с данными рекомендациями тоцилизумаб (4–8 мг/кг) показан больным с синдромом «цитокинового шторма» (лавинообразного повышения концентрации цитокинов IFN γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, CCL2, CXCL10, CXCL9, TGF β , а также хемокинов, таких как G-CSF, IP10, MCP1 [5]), сопровождающегося следующими лабораторными изменениями: содержание С-реактивного белка (СРБ) >60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания, лейкопения <3,0*10⁹/л,

лимфопения <1*10⁹/л, элевация ферритина крови >500 нг/мл, IL-6 > 40 пк/мл. Однако, оптимальные терапевтические дозы и кратность введения, сроки, значения лабораторных показателей, при которых применение тоцилизумаба было бы наиболее эффективным, до конца не определены [6].

Данные об эффективности тоцилизумаба при SARS-CoV-2 носят противоречивый характер. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании COVACTA (инициатор исследования производитель тоцилизумаба – фармацевтическая компания Hoffmann - La Roche) с 450 участниками первичная конечная точка (улучшение клинического статуса и снижение смертности) при использовании тоцилизумаба по сравнению с плацебо через 4 недели наблюдения достигнута не была [7]. Отсутствие положительного эффекта применения тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг с повторным введением через 12 часов по сравнению со стандартной терапией также было отмечено в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), проведенном в 24 госпиталях Италии с включением 60 пациентов группы наблюдения и 66 пациентов группы контроля. В результате промежуточного анализа результатов клиническое исследование было прервано [8].

Потенциальная польза от применения ингибиторов ИЛ-6 была показана в исследовании, включавшем больных с тяжелым течением COVID-19. У пациентов отмечалась активная пролиферация Th-клеток (фенотип GM-CSF+ IFN γ +) и воспалительных моноцитов (CD14+ CD16+), в результате которой повышался уровень IL-6 [9]. В исследовании REMAP-CAP госпитальная летальность составила 28,0% (98/350) в группе тоцилизумаба, 22,2% (10/45) в группе сарилумаба и 35,8% (142/397) в группе контроля. Оценка вторичных контрольных точек (длительность пребывания в стационаре, в ОРИТ, летальность в течение 90 дней после выписки и другие) также подтвердила пользу от применения тоцилизумаба и сарилумаба [10]. В систематическом обзоре 7 ретроспективных исследований с включением 592 пациентов тяжелого и среднетяжелого течения [11] было показано, что летальность пациентов, получавших тоцилизумаб составила 16,3%, тогда как в контроле – 24,1%, однако полученные данные не являлись статистически значимыми (RR=0,62; 95% доверительный интервал 0,31–1,22). При этом риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов, получавших и не получавших биологическую терапию был сходным. В другом обзоре [12],

включающем 16 исследований случай-контроль, во всех источниках кроме одного отмечено снижение числа смертей среди пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших тоцилизумаб, при этом суммарная летальность составила 26% против 43,4% в группе контроля (RR=0,453; 95% доверительный интервал 0,376–0,547).

В ретроспективном одноцентровом исследовании [13] с включением 74 пациентов, получавших тоцилизумаб и 148 пациентов группы контроля, из которых в 69,8% случаев коронавирусная инфекция протекала в крайне тяжелой (критической) форме, применение тоцилизумаба ассоциировалось с лучшей выживаемостью, но более длительным периодом госпитализации. В другом ретроспективном исследовании [14] у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции была отмечена положительная клиническая (уменьшение потребности в кислороде), рентгенологическая (снижение количества участков уплотнения «матового стекла») и лабораторная динамика (снижение маркеров системной воспалительной реакции) после применения тоцилизумаба в дозе 400 мг в сутки. В РКИ EMPACTA с включением пациентов, не нуждающихся в инвазивной вентиляции легких, применение тоцилизумаба показало снижение вероятности прогрессирования заболевания, но статистически значимо не влияло на снижение 28-дневной летальности: 10,4% (26/249) в группе тоцилизумаба против 8,6% (11/128) в группе плацебо [15]. В ретроспективном исследовании случай-контроль с включением пациентов с COVID-19, проходивших лечение с использованием неинвазивной вентиляции легких, при введении тоцилизумаба отмечено снижение риска интубации и смертности [16], однако полученные данные требуют дальнейшего подтверждения.

Учитывая сведения о возможном положительном эффекте тоцилизумаба у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, важным представляется обобщение опыта применения ингибиторов интерлейкинов с целью совершенствования протокола применения средств биологической терапии у пациентов, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Цель исследования

Оценить эффективность применения тоцилизумаба у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционного госпиталя.

Материалы и методы исследования

В работе осуществляли ретроспективный анализ историй болезни пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционного госпиталя Тверской областной клинической больницы с апреля по октябрь 2020 года. У всех включенных в исследование пациентов коронавирусная инфекция была подтверждена результатами ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингиального мазка. Объем поражения легких определяли по результатам компьютерной томографии. Тяжесть состояния пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии оценивали по шкале NEWS (абсолютным показанием для перевода пациентов в ОРИТ считали 7 баллов и более), а в период нахождения в ОРИТ – по шкале динамической оценки органной недостаточности SOFA (англ. Sequential Organ Failure Assessment). В качестве биомаркера течения инфекционного процесса использовали значения уровня С-реактивного белка (СРБ). Все пациенты получали стандартную терапию в соответствии с временными методическими рекомендациями по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 [4]. Назначение пациентам антагонистов ИЛ-6, в том числе тоцилизумаба осуществляли по решению врачебной комиссии при наличии показаний для начала упреждающей противовоспалительной терапии «цитокинового шторма».

Статистический анализ проводили с использованием программы «BioStat, 2009» (AnalystSoft; США). Для обработки результатов исследования применяли методы описательной статистики. Тип распределения случайных величин определяли с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Данные представляли в виде $m \pm SEM$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего) или Me (LQ – UQ) (медиана, 25%-й и 75%-й квартили). Для сравнительного анализа значений исследуемых показателей до и в процессе лечения использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В группу наблюдения вошли 40 пациентов в возрасте от 29 до 74 лет (19 женского и 21 мужского пола), поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционного госпиталя Тверской областной клинической

больницы с диагнозом U07.1 – коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение (вирус идентифицирован – ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингиального мазка). У всех пациентов по результатам компьютерной томографии отмечались признаки COVID-19 ассоциированной пневмонии – в 70% случаев КТ-4, в 30% – КТ-3. Средний объем поражения легких составил 83,2%, у 9 пациентов (22,5%) объем поражения легких был равен 100%. На момент поступления в ОРИТ тяжесть состояния пациентов по шкале NEWS была $6,1 \pm 0,3$ балла, а по шкале SOFA – $3,48 \pm 0,19$ балла. При поступлении в ОРИТ среднее значение pH венозной крови у больных COVID-19 составило $7,34 \pm 0,20$ (референсное значение 7,35–7,36), при этом у 14 пациентов (35%) отмечалось снижение значения данного показателя до $7,19 \pm 0,03$, что свидетельствовало о сдвиге кислотно-щелочного баланса в кислую сторону и развитии ацидоза. Содержание лактата в крови было повышенным и составляло $5,07 \pm 0,45$ ммоль/л (референсное значение 0,5 – 2,2 ммоль/л). Уровень пресепсина был равен $514,8 \pm 36,2$ пг/мл, что соответствовало умеренному риску развития системной инфекции. Содержание СРБ в крови до начала лечения составило $134,8 \pm 9,5$ мг/л (референсное значение не более 5 мг/мл). Выраженное увеличение содержания данного биомаркера воспаления, инфекции и повреждения тканей являлось

индикатором тяжелого течения болезни. Так, по данным Liu F. et al. [17] у пациентов с COVID-19 при значении СРБ в крови более 41,8 мг/л имеется склонность к развитию заболевания в тяжелой форме. В наших исследованиях уровень СРБ в крови пациентов ОРИТ в диапазоне 30 – 40 мг/мл был выявлен только в 7,5% случаев (3 пациента). Характеристика пациентов на момент поступления в ОРИТ приведена в таблице 1.

Выживаемость пациентов группы наблюдения составила 55% (22 из 40). Из 9 пациентов с объемом поражения легких 100% выжили 4 человека (44%). Возраст и объем поражения легких у выживших и умерших пациентов представлены в таблице 2.

Все пациенты во время нахождения в ОРИТ получали респираторную поддержку: в 45% случаев (18 пациентов) применяли неинвазивную (НИВЛ), а у 22 пациентов (55%) – инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Инвазивная вентиляция легких проводилась у 4 из 22 выживших пациентов. Продолжительность лечения в ОРИТ и нахождения умерших и выживших пациентов на ИВЛ представлена в таблице 3.

Наряду со стандартной фармакотерапией, в том числе включающей в себя пульс-терапию глюкокортикостероидами (метилпреднизолоном 120-125 мг каждые 6 часов 3 дня с последующим постепенным снижением дозы [4]), всем паци-

Таблица 1. Характеристика пациентов в момент поступления в ОРИТ

Показатель	M±SD	Me (LQ÷UQ)
Возраст, лет	58,3±1,8	61,5 (54,5÷66)
Объем поражения легких, %	83,2±2,0	84 (76÷93)
Тяжесть состояния по шкале NEWS, баллы	6,1±0,3	6 (4÷7)
Тяжесть состояния по шкале SOFA, баллы	3,48±0,19	3 (3÷4)
C-реактивный белок, мг/л	134,8±9,5	138 (99,7÷157,0)
Пресепсин, пг/мл	514,8±36,2	439,5 (372,7÷613,5)
Лактат, ммоль/л	5,07±0,45	5,4 (2,75÷7,62)
pH венозной крови	7,34±0,20	7,37 (7,28÷7,42)

Таблица 2. Возраст и объем поражения легких у выживших и умерших пациентов

Показатель	M±SD	Me (LQ÷UQ)
Объем поражения легких, %		
Выжившие пациенты	81,0±2,9	80,5 (74,5÷89,5)
Умершие пациенты	87,1±2,9	88 (77÷99)
Все пациенты	83,2±2,0	84 (76÷93)
Возраст, лет		
Выжившие пациенты	56,4±2,7	59,5 (50,5÷64)
Умершие пациенты	60,8±2,3	64 (59÷66)
Все пациенты	58,3±1,8	61,5 (54,5 ÷ 66)

ентам вводили тоцилизумаб в дозе 4-8 мг/кг внутривенно капельно.

Через сутки после введения тоцилизумаба содержание СРБ в крови снизилось в среднем в 1,9 раза ($p < 0,05$) и составило $75,5 \pm 8,5$ мг/л. Через 48 часов уровень СРБ в крови был равен $49,2 \pm 7,2$ мг/л, что в среднем в 3,1 раза ($p < 0,05$) ниже, чем до начала лечения. Статистически значимых различий в содержании СРБ в крови умерших и выживших пациентов обнаружено не было (таблица 4).

Отмечено, что у выживших пациентов с КТ-100% уровень СРБ на момент поступления в ОРИТ был в среднем в 1,7 раза ниже, чем у умерших пациентов с аналогичным объемом поражения легких, однако полученные данные не были статистически значимыми, что вероятно связано с небольшим числом наблюдений (9 пациентов с КТ-100%, из которых 4 выжили). Через 48 часов после введения тоцилизумаба содержание СРБ

в крови выживших пациентов данной группы снизилось в среднем в 4,8 раза ($p < 0,05$), тогда как в крови умерших больных уровень СРБ снизился только в 2,5 раза ($p < 0,05$). Содержание СРБ в крови пациентов со 100% объемом поражения легких до и через 48 часов после введения тоцилизумаба приведено в таблице 5.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности тоцилизумаба в снижении уровня СРБ – одного из маркеров системного воспалительного ответа. В свою очередь снижение уровня СРБ в крови больных COVID-19 повышает шансы на благоприятный исход заболевания. Так, по данным ретроспективного многоцентрового исследования, проведенного в Китае [18], имелась взаимосвязь между высокими значениями СРБ и госпитальной летальностью при COVID-19 (68/150, 45%). Среднее значение СРБ в группе выживших составило $35 (10 \div 60)$ мг/л против $125 (55 \div 155)$ мг/л ($p < 0,001$) в группе умерших.

Таблица 3. Продолжительность лечения в ОРИТ и инвазивной искусственной вентиляции легких

Показатель	М ± SD	Me (LQ ÷ UQ)
Продолжительность лечения в ОРИТ, сутки		
Выжившие пациенты	18,5±5,7	9,5 (5,75÷15,25)
Умершие пациенты	11,1±1,3	10 (7÷14)
Все пациенты	14,3±3,0	10 (7÷14)
Продолжительность ИВЛ, сутки		
Выжившие пациенты (4/22)	20,5±2,7*	20,5 (17,75÷23,25)*
Умершие пациенты (18/18)	4,8±1,6	1,5 (1÷6)
Все пациенты	7,6±1,9	3 (1÷14)

Примечание: * – различия между продолжительностью ИВЛ у выживших пациентов по сравнению с умершими статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 4. Содержание СРБ в крови пациентов до и после введения тоцилизумаба (4-8 мг/кг)

Группа	До введения, мг/л	После введения	
		Через 24 часа	Через 48 часов
Выжившие пациенты	126,8±13,1	78,3±9,4*	43,8±7,1*
Умершие пациенты	141,3±14,7	75,8±15,7*	56,1±13,9*
Все пациенты	134,8±9,5	75,5±8,5*	49,2±7,2*

Примечание: * – различия с уровнем до введения тоцилизумаба статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 5. Содержание СРБ в крови пациентов с объемом поражения легких 100% до и после введения тоцилизумаба (4-8 мг/кг)

Группа	До введения, мг/л	После введения, мг/мл	
		Через 48 часов	Снижение
Выжившие пациенты (n=4)	96,2±33,5	19,9±11,7*	76,3±26,3
Умершие пациенты (n=5)	166,6±25,6	65,8±18,7*	100,8±9,9
Все пациенты (n=9)	135,3±22,9	45,4±13,6*	89,9±12,7

Примечание: * – различия с уровнем до введения тоцилизумаба статистически значимы ($p < 0,05$)

Заключение

Предиктором неблагоприятного исхода у больных COVID-19 в крайне-тяжелом состоянии являются высокие значения маркеров воспалительного ответа, длительно не снижающиеся после начала адекватной иммуносупрессивной терапии. Вероятно, для купирования тяжелого «цитокинового шторма», следует применять комбинацию препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза, при назначении которых необходимо учитывать индивидуальный риск присоединения бактериальных и грибковых инфекций, руководствоваться принципом «оптимальной достаточности».

Решение о назначении тоцилизумаба и других моноклональных антител с иммунодепрессивной активностью по незарегистрированным показаниям (off-label) должно осуществляться коллегиально с оформлением соответствующего протокола в истории болезни. В целях полноценной и взвешенной оценки показаний, выбора оптимальных доз, кратности и сроков введения ингибиторов ИЛ-6 пациентам с коронавирусной инфекцией тяжелой и крайне тяжелой формы в состав комиссии предпочтительно включать аллерголога-пульмонолога, анестезиолога-ре-

аниматолога, клинического фармаколога. Для своевременной разработки и коррекции внутренних протоколов лечения в медицинской организации необходимо ведение реестра с данными об эффективности и безопасности препаратов, назначаемых off-label.

Выводы

1. Выживаемость больных коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой формы, которые получали иммуносупрессивную терапию тоцилизумабом в комбинации с пульс-терапией глюкокортикостероидами составила 55%, а пациентов со 100% поражением легких – 44%.

2. Применение тоцилизумаба приводило к статистически значимому снижению уровня С-реактивного белка крови в среднем в 1,9 раза и 3,1 раза через 24 часа и 48 часов соответственно, что является показателем адекватной фармакотерапии «цитокинового шторма» в ОРИТ.

3. Для дальнейшего изучения эффективности и безопасности применения ингибиторов ИЛ-6 и глюкокортикостероидов у пациентов с COVID-19 целесообразны исследования с вовлечением большего числа наблюдений.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению. Доступно по: URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 14.12.2020).
2. АСТЕМРА® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2010.
3. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). Альманах клинической медицины. 2020; 48 (S1):51–67. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-036.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации: Версия 9 от 26 октября 2020 года. – Текст : электронный. Москва: [б. и.], 2020. 236 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?16 (дата обращения: 14.12.2020).
5. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (4): 13–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
6. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (3): 421–445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.
7. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Roche 2020;

Available at <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>.

8. Salvarani C., Dolci G., Massari M. et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Jan 1; 181(1): 24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
9. Fu B., Xu X., Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J. Transl. Med. 2020; 18: 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3.
10. Keller M.J., Kitsis E.A., Arora S. et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. J Hosp Med. 2020 Aug; 15(8): 489-493. doi: 10.12788/jhm.3497.
11. Lan S.H., Lai C.C., Huang H.T. et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2020; 56(3): 106103. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106103.
12. Kaye A.G., Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. PeerJ. 2020; 8: e10322. doi: 10.7717/peerj.10322.
13. Rossotti R., Travi G., Ughi N. et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis. J Infect. 2020; 81(4): e11-e17. doi:10.1016/j.jinf.2020.07.008.
14. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment os severe COVID-19 patients with tocilizumab. ChinaXiv: 20200300026. 2020.
15. Salama C., Han J., Yau L. et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jan 7; 384(1): 20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.

16. Menzella F, Fontana M., Salvarani C. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit Care*. 2020; 24(1): 589. doi:10.1186/s13054-020-03306-6.

17. Liu F, Li L., Xu M. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with

COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun; 127: 104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.

18. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.

Сведения об авторах:

Петрушин М.А. – анестезиолог-реаниматолог, руководитель реанимационной службы Тверской областной клинической больницы

Леонтьева В.А. – к.м.н., доцент, главный врач Тверской областной клинической больницы

Малыгин А.С. – врач-клинический фармаколог Тверской областной клинической больницы, аспирант. E-mail: dr.a.s.m@yandex.ru

Демидова М.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармации Тверского государственного медицинского университета

Поступила 24.12.2020 г.