

Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19

Т.С. Круглова^{✉1}, Д.С. Фомина^{1,2}, Н.Г. Потешкина^{1,3}, Н.Ф. Фролова¹, И.П. Белоглазова^{1,3}, З.Ю. Мутовина^{1,4}, И.В. Самсонова¹, Е.А. Ковалевская¹, А.И. Загребнева^{1,3}, С.А. Сердотешкова¹, А.А. Чернов^{1,5}, М.А. Лысенко^{1,3}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6 у пациентов с внебольничной пневмонией COVID-19 на основе предикторов неблагоприятных исходов.

Материалы и методы. В одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование включены 190 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной коронавирусом-2, в период с начала марта до конца мая 2020 г. Из них 89 человек получили тоцилизумаб, а 101 пациент – сарилумаб. Критерий включения в исследование – показания для инициации терапии одним из ингибиторов рецепторов ИЛ-6 (анти-ИЛ-6Р) согласно Временным методическим рекомендациям (версии 4 и 5). Критерий исключения – необходимость повторного назначения генно-инженерной биологической терапии. Тяжесть состояния пациента оценивалась по шкале раннего реагирования (NEWS2), объему поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии. Лабораторный мониторинг включал: подсчет абсолютного количества лимфоцитов, уровни в сыворотке крови С-реактивного белка, ИЛ-6, D-димера, лактатдегидрогеназы, фибриногена. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-22.

Результаты. Описан фенотип пациента с негативным прогнозом исхода: пациент мужского пола старше 50 лет с отягощенным преморбидным фоном (с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и/или с хронической почечной патологией), объемом поражения легких по компьютерной томографии 3–4, насыщенность менее 93% при выдохании атмосферного воздуха, сохраняющейся в течение 24–48 ч после генно-инженерной биологической терапии. В анализе крови – лимфопения ниже 1000 Ед/л и уровень С-реактивного белка выше 50 мг/л. Лабораторные показатели и клиническая картина пациента прогрессивно ухудшались после 9–11-го дня болезни, независимо от применения анти-ИЛ-6Р. Определены особенности мониторинга пациентов при назначении блокаторов рецепторов ИЛ-6Р.

Заключение. Назначение блокаторов ИЛ-6Р пациентам, госпитализированным с тяжелой формой COVID-19, должно опережать развитие гипервоспалительных реакций. Оптимальным «терапевтическим окном» является 7–8-й день болезни.

Ключевые слова: COVID-19, интерлейкин-6, блокаторы рецепторов интерлейкина-6, тоцилизумаб, сарилумаб

Для цитирования: Круглова Т.С., Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Фролова Н.Ф., Белоглазова И.П., Мутовина З.Ю., Самсонова И.В., Ковалевская Е.А., Загребнева А.И., Сердотешкова С.А., Чернов А.А., Лысенко М.А. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. Терапевтический архив. 2021;93(11):1316–1324. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201248

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Круглова Татьяна Сергеевна** – врач аллерголог-иммунолог, зав. отд-нием аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. Тел.: +7(499)196-45-65; e-mail: surckova.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4949-9178

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог, рук. центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5083-6637

Потешкина Наталия Георгиевна – д-р мед. наук, проф., рук. университетской клиники ГБУЗ ГКБ №52; зав. каф. общей терапии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-9803-2139

Фролова Надия Фятовна – канд. мед. наук, врач-нефролог, зам. глав. врача по нефрологической помощи ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0003-3234-8266

Белоглазова Ирина Павловна – канд. мед. наук, врач терапевт-пульмонолог, зав. 4-м терапевтическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. общей терапии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2266-1497

Мутовина Зинаида Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ; врач-ревматолог, зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-5809-6015

✉**Tatyana S. Kruglova.** E-mail: surckova.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4949-9178

Darya S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Nataliya G. Poteshkina. ORCID: 0000-0001-9803-2139

Nadiya F. Frolova. ORCID: 0000-0003-3234-8266

Irina P. Beloglazova. ORCID: 0000-0002-2266-1497

Zinaida Yu. Mutovina. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19

Tatyana S. Kruglova^{§1}, Darya S. Fomina^{1,2}, Nataliya G. Poteshkina^{1,3}, Nadija F. Frolova¹, Irina P. Beloglazova^{1,3}, Zinaida Yu. Mutovina^{1,4}, Inna V. Samsonova¹, Elena A. Kovalevskaja¹, Alena I. Zagrebneva^{1,3}, Sofya A. Serdotetckova¹, Anton A. Chernov^{1,5}, Maryana A. Lysenko^{1,3}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the criteria for the optimal use of IL-6 receptor blockers in patients with COVID-19 community-acquired pneumonia based on predictors of adverse outcomes.

Materials and methods. The single-center, non-randomized prospective study included 190 patients with community-acquired pneumonia caused by coronavirus 2 between the beginning of March and the end of May 2020. Of these, 89 patients received tocilizumab and 101 patients received sarilumab. The study inclusion criterion for the patient was indications for initiating therapy with one of the inhibitors of IL-6 receptors (anti-IL-6R) according to the Interim guidelines (versions 4 and 5). The exclusion criterion was the need to re-prescribe genetically engineered biological therapy (GEBT). The severity of the patient's condition was assessed according to the early warning score (NEWS2), the volume of lung tissue lesions was assessed according to computed tomography (CT). Laboratory monitoring included counting the absolute (abs) number of lymphocytes, serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), D-dimer, lactate dehydrogenase, fibrinogen. Statistical data processing was conducted by nonparametric methods using the IBM SPSS Statistics V-22 software.

Results. The phenotype of a patient with a negative outcome prognosis was described: a male patient over 50 years of age with aggravated pre-morbid background (with cardiovascular diseases, obesity and/or chronic renal disease), lung lesion CT 3–4, saturation less than 93% upon inhalation of atmospheric air, persisting for 24–48 hours after GEBT. According to the blood test, lymphopenia was below 1000 U/L and CRP levels were above 50 mg/L. The laboratory parameters and clinical picture of the patient progressively worsened after 9–11 days of illness, regardless of the use of Anti-IL-6R. The features of patients monitoring when administering IL-6 receptor blockers have been determined.

Conclusion. IL-6 receptor blockers should be administered to patients hospitalized with severe COVID-19 before the development of hyperinflammatory reactions. The optimal "therapeutic window" is 7–8 days of illness.

Keywords: COVID-19, interleukin-6, interleukin-6 receptor blockers, tocilizumab, sarilumab

For citation: Kruglova TS, Fomina DS, Poteshkina NG, Frolova NF, Beloglazova IP, Mutovina ZYu, Samsonova IV, Kovalevskaja EA, Zagrebneva AI, Serdotetckova SA, Chernov AA, Lysenko MA. Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1316–1324. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201248

Введение

За 1,5 года в условиях чрезвычайной ситуации пандемии терапевтические подходы к лечению внебольничной пневмонии, ассоциированной с тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса-2 (SARS-CoV-2) прошли многоэтапную трансформацию по мере освоения клинических и патогенетических механизмов. Практически сразу возникло предположение, что острое неуправляемое воспали-

ние (цитокиновый шторм) играет важную роль при формировании острого респираторного дистресс-синдрома [1, 2]. В ряде исследований было показано, что интерлейкин-6 (ИЛ-6) играет важную роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19 [3, 4]. Пациенты с тяжелыми проявлениями COVID-19 имели более высокие концентрации ИЛ-6, и более высокие показатели были отмечены в случаях летальных исходов [5]. Идея

Информация об авторах / Information about the authors

Самсонова Инна Владимировна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-1228-1765

Inna V. Samsonova. ORCID: 0000-0002-1228-1765

Ковалевская Елена Анатольевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-0787-4347

Elena A. Kovalevskaja. ORCID: 0000-0002-0787-4347

Загребнева Алена Игоревна – канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отд-нием №2 ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. общей терапии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3235-1425

Alena I. Zagrebneva. ORCID: 0000-0002-3235-1425

Сердотетцкова Софья Александровна – врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отд-ния центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-8472-1152

Sofya A. Serdotetckova. ORCID: 0000-0001-8472-1152

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клин. фармакологии ГБУЗ ГКБ №52; мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Anton A. Chernov. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №52; проф. каф. общей терапии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Maryana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

целенаправленной терапии синдрома высвобождения цитокинов с повышенным уровнем циркуляции ИЛ-6 и других медиаторов воспаления представлялась весьма перспективной при тяжелом течении COVID-19.

Тоцилизумаб (ТЦЗ) и сарилумаб (САР) являются моноклональными антителами, которые ингибируют как мембраносвязанные, так и растворимые рецепторы ИЛ-6 (ИЛ-6Р) и используются в генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) воспалительных состояний при ревматоидном артрите^{1,2}. Первые публикации по применению ГИБТ (ТЦЗ и САР) при пневмониях, ассоциированных с COVID-19, носили противоречивый характер. В дальнейшем подтверждена целесообразность использования ингибиторов ИЛ-6Р для лечения тяжелого течения инфекции COVID-19 в условиях стационара, но с ремаркой, что долгосрочные преимущества ингибирования ИЛ-6Р и последствия для различных стандартов лечения в настоящее время неизвестны [6, 7].

Показатели смертности при применении блокаторов ИЛ-6Р широко варьировали в разных исследованиях, от 2 до более чем 30%. Различия между исследованиями были значительными, но объяснялись прежде всего факторами на уровне пациента: степенью тяжести на момент терапии, полом, возрастом и характером обследований (например, воспалительных маркеров), разными режимами дозирования блокаторов ИЛ-6Р, наличием или отсутствием применения дексаметазона, противовирусных препаратов [8, 9]. Недавно в статье L. Castelnovo и соавт. заявлено о необходимости формирования индивидуального клинико-лабораторного портрета пациента и определения «терапевтического окна» для оптимального применения ГИБТ, блокирующей ИЛ-6Р [10]. Кроме того, в 2020 г. в двух публикациях авторской группы данной статьи отражены результаты ретроспективных исследований по определению клинических и лабораторных критериев начала ГИБТ у пациентов разных возрастных групп с COVID-ассоциированным повреждением легочной ткани и признаками цитокинового шторма. В частности, летальный исход в основном наблюдался у пациентов с заметно повышенным уровнем С-реактивного белка – СРБ (>30 мг/л) и критическими цифрами лимфопении (<1000 Ед/л). У пациентов до 50 лет после терапии ТЦЗ удалось добиться большей клинической эффективности по сравнению с таковой у больных остальных возрастных групп [11, 12].

В результате многочисленных усилий исследователей всего мира два лицензированных блокатора ИЛ-6Р, ТЦЗ и САР недавно одобрены в США и Великобритании и включены в рекомендации Всемирной организации здравоохранения для использования у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [13–15]. В протоколах Минздрава России блокаторы ИЛ-6Р присутствуют начиная с 4-го издания Временных методических рекомендаций [16].

В настоящей статье представлены результаты одноцентрового нерандомизированного проспективного исследования, проводимого на базе одной из медицинских организаций, которая перепрофилирована для оказания помощи пациентам с COVID-19. Назначение ТЦЗ и САР вне зарегистрированных показаний было одобрено локальным этическим комитетом данной медицинской организации.

Цель исследования – определить критерии оптимального применения блокаторов ИЛ-6Р у пациентов с внебольничной пневмонией COVID-19 на основе предикторов неблагоприятных исходов.

Материалы и методы

В исследование включены 190 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с расширенной системой динамического наблюдения с начала марта по конец мая 2020 г. Пациентам с лабораторными маркерами выраженного острого воспаления, а также клиническими проявлениями нарастания дыхательной недостаточности назначалась анти-ИЛ-6Р-терапия в дополнение к стандартной терапии, 89 человек получали ТЦЗ, а 101 пациент – САР. Определяющим критерием выбора ГИБТ являлась доступность препаратов: пациенты получали ТЦЗ в более раннем периоде (март – апрель 2020 г.) в сравнении с САР (апрель – май 2020 г.). Сформировано 4 группы: группа 1 – терапия САР в дозе 200 мг (81 человек), группа 2 – терапия САР в дозе 400 мг (20 человек), группа 3 – терапия ТЦЗ в дозе 400 мг и менее (72 человека), группа 4 – терапия ТЦЗ в дозе свыше 400 до 800 мг (17 человек). Группы формировались с учетом сроков применения анти-ИЛ-6Р-терапии, режимов дозирования как показателей тяжести течения COVID-19. Сравнение эффективности лечения отдельных групп не проводилось согласно поставленной цели.

Кроме того, сравнивались объединенные группы пациентов, получавших САР (101 человек) и ТЦЗ (89 человек), объединенная группа САР использовалась для анализа коморбидных состояний как предикторов летальности.

Согласно биохимическим диагностическим критериям синдрома цитокинового шторма [17] дополнительно проанализирована отдельная категория пациентов, у которых при поступлении зарегистрированы снижение количества лимфоцитов менее 1000 Ед/л и повышение уровня СРБ более 50 мг/л. Эту категорию сравнили с группой пациентов, имевших уровень СРБ менее 50 мг/л и уровень лимфоцитов выше 1000 Ед/л. В группу больных с СРБ менее 50 мг/л и лимфоцитами более 1000 Ед/л вошли 59 человек, а с СРБ более 50 мг/л и лимфоцитами менее 1000 Ед/л – 43.

Преморбидный фон рассматривался в каждой из 4 групп и в общей когорте пациентов.

Критерии включения в исследование:

1) назначение ТЦЗ в дозе от 400 до 800 мг однократно или САР в дозе 200 или 400 мг однократно в качестве анти-ИЛ-6Р-терапии пациентам старше 18 лет с подтвержденным COVID-19 (по данным полимеразной цепной реакции и компьютерной томографии – КТ);

2) клиническая картина прогрессирующей дыхательной недостаточности (сатурация 93% и ниже при вдыхании атмосферного воздуха);

3) лабораторные признаки острого воспаления.

Критерий исключения – повторное назначение препаратов анти-ИЛ-6Р-терапии.

Ежедневный динамический мониторинг включал: измерение температуры тела, уровня сатурации кислородом и оценку тяжести состояния пациента по шкале раннего реагирования NEWS2 (National Early Warning Score 2) [18]. Тяжесть пневмонии (I–IV стадия) оценивалась по данным КТ каждые 5–7 дней. На 1, 3, 5-й день после ГИБТ определяли: уровень лимфоцитов, СРБ, D-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фибриногена; на 2–3-и сутки после ГИБТ – уровень ИЛ-6. Представленные характеристики оценивались в день применения препарата перед инъекцией и после введения препарата. Конечные точки сравнения – летальность, а также длительность

¹Tocilizumab (RoActemra, EU; Actemra, US). UKMi New Drugs Online Database.

²Кевзара. US prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761037s000lbl.pdf. Accessed: 06.04.2019.

госпитализации и длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Что касается статистических методов, то при ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики – медиану, интерквартильный размах. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-22. При сравнении количественных характеристик были использованы U-тест Манна–Уитни, а также односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для сравнения качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. В рамках анализа выживаемости использовался график кумулятивной выживаемости (КВ).

Результаты и обсуждение

При поступлении (табл. 1) пациенты группы 2 (САР 400 мг) имели характеристики более тяжелого течения в сравнении с группой 1 (САР 200 мг): показатель по шкале NEWS2 у группы 2 в момент госпитализации – 5 (1–6) баллов по сравнению с показателем группы 1 – 2 (0,8–4) балла, $p = 0,02$. В день инъекции у пациентов группы 2 сохранялся достоверно более высокий показатель NEWS2: 5 (3–6) баллов vs 3 (2–5) балла; в дальнейшем после инъекции тяжесть состояния пациентов снижалась и различия между группами становились недостоверными. О более тяжелом состоянии пациентов в группе 2 свидетельствовала достоверно сниженная сатурация при поступлении в сравнении с сатурацией у пациентов группы 1: 92 (88–94)% vs 94 (91–95)%, $p = 0,03$.

У пациентов группы 2 имел место достоверно больший процент встречаемости ожирения (60% vs 30%, $p = 0,05$) в сравнении с группой 1. При небольшой выборке это в первую очередь связано с увеличением дозы САР в зависимости от высокого индекса массы тела и тяжести состояния. В исследованиях коморбидных состояний при COVID-19 ожирение отмечено как фактор риска неблагоприятного ис-

хода, связанный с липотоксичностью и индукцией провоспалительного состояния [19].

В группе 2 ЛДГ был достоверно выше как перед, так и после (1–3 дня) инъекции САР. После назначения САР уровень ЛДГ продолжал повышаться в обеих группах, «запаздывая» по сравнению с клинической картиной: 416 (326–532) Ед/л vs 311 (252–404) Ед/л до инъекции, $p = 0,03$; 514,5 (406–954) Ед/л vs 365 (290–430) Ед/л после инъекции, $p < 0,001$. Этот факт требует дальнейшего изучения, поскольку как предиктор смертности этот показатель не продемонстрировал свою информативность (рис. 1, 2). Мониторинг ЛДГ может быть полезен для оценки прогноза тканевого, полиорганного поражения и коагулопатий в ходе инфекционного процесса [20].

Попытка сравнения характеристик групп пациентов, получивших САР и ТЦЗ, объединенных независимо от дозы (табл. 2), с одной стороны, имела ограничения, с другой – некоторые преимущества. Поскольку препараты вводились в разные сроки с целью приостановления развития гипертрофической реакции (а именно: САР назначался в более ранние сроки, до развития «неуправляемого каскада», а ТЦЗ – в более поздние сроки более тяжелому контингенту больных), возникали сомнения о целесообразности такого сравнения, но именно разные сроки применения двух одинаковых по показаниям и структуре препаратов могут способствовать получению информации о наиболее оптимальных сроках применения блокаторов ИЛ-6Р [21]. Логично, что до введения блокатора ИЛ-6Р показатели пациентов группы САР по шкале NEWS2 в сравнении с показателями пациентов группы ТЦЗ были меньше – 3 (2–5) балла vs 5 (4–6) баллов, $p < 0,001$. В дальнейшем, после применения ГИБТ, положительный эффект отмечен в обеих группах и достоверно не отличался. Исходно при поступлении уровень сатурации был ниже в группе ТЦЗ по сравнению с группой САР и составлял 92 (90–94)% vs 93 (91–95)%, $p = 0,03$. Дальнейшее снижение сатурации также

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР 200 мг vs 400 мг

Table 1. Comparative characteristics of patients in the studied groups receiving sarilumab (SAR) 200 mg vs 400 mg

Признак	САР 200 мг (n=81)	САР 400 мг (n=20)	p
Ожирение, абс. (%)			0,05
Нет ожирения	57 (70)	8 (40)	
1-я степень	10 (12)	3 (15)	
2-я степень	10 (12)	6 (30)	
3-я степень	4 (6)	3 (15)	
Возраст, лет	57 (48,5–64)	51 (43,5–58)	0,06
NEWS2, баллы			
До ГИБТ	2 (2–4)	2 (1–3)	0,05
День 1 после ГИБТ	2 (0,8–4)	5 (1–6)	0,02
День 3 после ГИБТ	2 (1–3)	5 (2–5)	0,07
День 4 после ГИБТ	3 (2–5)	5 (3–6)	0,01
Сатурация, %	94 (91–95)	92 (88–94)	0,03
Лимфоциты после ГИБТ, Ед/л	1000 (600–1300)	1250 (1000–1500)	0,02
ЛДГ до ГИБТ, Ед/л	311 (252–404)	426 (326–532)	0,03
ЛДГ после ГИБТ, Ед/л	365 (290–430)	514,5 (406–954)	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–6: данные представлены как медиана и межквартильный интервал, различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР vs ТЦЗ**Table 2. Comparative characteristics of patients in the studied groups of SAR vs tocilizumab (TCZ)**

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

Таблица 3. Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР (200 мг) vs ТЦЗ (400 мг и ниже)**Table 3. Comparative characteristics of patients in the studied groups of SAR (200 mg) vs TCZ (400 mg and less)**

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

чаще наблюдалось у пациентов в группе ТЦЗ: 88% vs 70%, $p=0,005$. В этих группах сравнения среди воспалительных маркеров наиболее информативным был количественный показатель СРБ, его нарастание в период госпитализации преобладало в группе ТЦЗ: 83% vs 63%, $p=0,019$.

При сравнении групп 1 (САР 200 мг) и 3 (ТЦЗ 400 мг и ниже) прослеживается та же тенденция более тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов, получавших ТЦЗ (табл. 3). При этом уровень ИЛ-6 как лабораторного маркера тяжести воспаления у пациентов, получивших ТЦЗ, был в 1,5 раза выше при поступлении в сравнении с группой пациентов, получивших САР: 49 (28–94) пг/мл vs 29 (18–56) пг/мл, $p<0,001$.

При сравнении групп 2 и 4 различия между стратегиями назначения блокаторов ИЛ-6Р прослеживаются наиболее четко (табл. 4). Пациенты, получавшие высокие дозы ТЦЗ, чаще находились на искусственной вентиляции легких – ИВЛ (40% vs 11%, $p=0,015$). Терапия высокими дозами блокаторов ИЛ-6Р назначалась пациентам, получавшим САР на 2-й (2–3-й) день госпитализации и на 8-й (6–11-й) день болезни, в сравнении с пациентами, получившими ТЦЗ в более поздние сроки: на 4-й (1–5-й) день

госпитализации и 10-й (8–12-й) день болезни; $p=0,02$ и $0,06$ соответственно. Отсроченное применение блокатора рецепторов ИЛ-6 в группе 4 демонстрирует нам разницу подходов: в начале эпидемии высокие дозы анти-ИЛ-6Р назначались в последнюю очередь пациентам в тяжелом состоянии, как следствие, в более поздние сроки по дням госпитализации и болезни, по прошествии времени высокие дозы анти-ИЛ-6Р назначались пациентам с высоким риском возникновения осложнений, но в качестве «упреждающей меры». Доказано, что наиболее часто гипервоспаление развивается на 7–9-й день от начала заболевания, поэтому его блокирование в начальный период «шторма» не позволяет характерным показателям (ферритин, СРБ, провоспалительные цитокины и др.) достигнуть крайне высоких цифр и реализовать максимальный повреждающий потенциал [10]. Учитывая вышесказанное, оптимальным «терапевтическим окном» следует считать 7–8-й день болезни.

Эти данные подтверждают правомерность предположения о том, что назначение больших доз блокаторов ИЛ-6Р пациентам с высоким риском возникновения осложнений в качестве превентивной меры для предотвращения развития цитокинового шторма является на сегодняшний день

Таблица 4. Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР (400 мг) vs ТЦЗ (свыше 400 мг до 800 мг)
Table 4. Comparative characteristics of patients in the studied groups of SAR (400 mg) vs TCZ (over 400 mg to 800 mg)

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

Таблица 5. Предикторы летального исхода в общей группе получивших ГИБТ (158 исходов из 190 пациентов)
Table 5. Predictors of mortality in the general group who received GEBT (158 outcomes out of 190 patients)

Признак	Смерть (n=20)	Выписаны (n=138)	p
Возраст, лет	58 (52–75)	54 (47–60)	0,022
День госпитализации	3,5 (2–5)	2 (2–3)	0,015
NEWS2, баллы	5 (3–6)	2 (1–3)	0,001
Лимфоциты после 1–3-го дня, Ед/л	685 (325–900)	1100 (800–1400)	<0,001
СРБ до ГИБТ, мг/л	165 (75–264)	86 (38–153)	0,009
СРБ после ГИБТ (1–3-й день), мг/л	52 (28–104)	16 (7–30)	<0,001
СРБ>30 мг/л, абс. (%)	20 (100)	62 (75)	0,014
ИВЛ, абс. (%)	14 (70)	2 (2)	<0,001
Лихорадка, абс. (%)	16 (80)	80 (98)	0,03
КТ при поступлении, абс. (%)	0 (0)	9 (11)	<0,001
1	2 (11)	36 (45)	
2	12 (63)	34 (43)	
3	5 (26)	1 (1)	
4			
КТ перед исходом, абс.			<0,001
1	1	2	
2	3	19	
3	2	36	
4	10	1	
Снижение сатурации, абс. (%)	16 (80)	32 (39)	0,004

оптимальным подходом к ГИБТ при внебольничной пневмонии COVID-19. Это утверждение не является безоговорочным, так как подход к анти-ИЛ-6Р-лечению на поздних сроках госпитализации при тяжелом инфекционном процессе имеет право на существование.

При рассмотрении предикторов летальности основные из них оказались вполне ожидаемыми (табл. 5). Больные с летальным исходом были старше в сравнении с выписанными пациентами 58 (52–75) лет vs 54 (47–60) года, $p=0,02$. В 100% случаев пациенты с летальным исходом имели сопутствующие заболевания, картина КТ при поступлении у них была достоверно хуже в сравнении с выписанными

пациентами: доля КТ-3–4 при поступлении – 89% vs 44%, $p<0,001$. Анти-ИЛ-6Р-терапия в случаях летального исхода проводилась позже – на 3,5 дня (2–5-й) vs 2-й (2–3-й) день госпитализации у выписанных пациентов. Основные различия в тяжести состояния возникали после инъекции анти-ИЛ-6Р-терапии: показатели NEWS2 после инъекции в группе с летальным исходом в сравнении с показателями после инъекции в группе выписанных составляют 5 (3–6) баллов vs 2 (1–3) балла, $p<0,001$; уровни лимфоцитов после ГИБТ в группе пациентов с летальным исходом в сравнении с выписанными пациентами были существенно ниже: 685 Ед/л (325–900) vs 1100 Ед/л (800–1400), $p<0,001$.

Таблица 6. Сравнение параметров СРБ<50 + лимфоциты >1000 vs СРБ>50 + лимфоциты <1000 у пациентов с ГИБТ
Table 6. Comparison of parameters C-reactive protein (CRP)<50 + lymphocytes >1000 vs CRP>50 + lymphocytes <1000 in patients with genetically engineered biological therapy (GEBT)

Признак	СРБ<50 + лимфоциты >1000	СРБ>50 + лимфоциты <1000	p
Возраст, лет	58 (47–58)	60 (53–66)	0,007
NEWS2 до ГИБТ, баллы	3 (2–4)	4 (2–5)	0,08
NEWS2 день 2 после ГИБТ, баллы	2 (0–4)	3 (2–4)	0,06
Лимфоциты, Ед/л			
До ГИБТ	1200 (1000–1525)	600 (500–800)	<0,001
После ГИБТ	1100 (825–1400)	1000 (500–1200)	<0,001
СРБ до САР, мг/л	48 (30–117)	135 (83–208)	0,025
СРБ после САР, мг/л	13 (6–29)	29 (20–80)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	33 (18–67)	69 (51–70)	<0,001
Фибриноген после ГИБТ	5 (4–5)	5 (4–7)	0,005
Пол, абс. (%)			
Женщины	30 (51)	13 (30)	0,04
Мужчины	29 (49)	30 (70)	
Лимфопения, абс. (%)	16 (26)	42 (98)	<0,001

Уровень СРБ снижался после инъекции анти-ИЛ-6Р у всех пациентов, но оставался достоверно выше у пациентов с летальным исходом в сравнении с выписанными больными.

В группе с лимфопенией менее 1000 Ед/л и высоким СРБ достоверно чаще встречались мужчины (70% vs 49% в группе 2, $p=0,04$); **табл. 6**. Есть мнение, что более низкая смертность среди женщин по сравнению с мужчинами связана с генетическим диморфизмом, так как ген ангиотензинпревращающего фермента 2 расположен на X-хромосоме, а также с различными иммунорегуляторными влияниями эстрогенов и тестостерона [22].

Состояние пациентов группы с количеством лимфоцитов менее 1000 Ед/л и СРБ выше 50 мг/л было ожидаемо тяжелее: наблюдалась тенденция большей тяжести по NEWS2 как до, так и после анти-ИЛ-6Р-терапии: 3 (2–4) балла vs 2 (0–4) балла до инъекции, $p=0,06$; 4 (2–5) балла vs 3 (2–4) балла после инъекции. Параллельно с повышением СРБ и снижением лимфоцитов отмечено достоверное повышение уровня ИЛ-6 у пациентов в группе с количеством лимфоцитов менее 1000 Ед/л и СРБ более 50 мг/л в сравнении с группой с лимфоцитами более 1000 Ед/л и СРБ менее 50 мг/л, что может иметь значение в повседневной клинической практике.

На **рис. 1–3** представлены кривые выживаемости Каплана–Мейера в зависимости от значений «пограничных» диагностических маркеров воспаления синдрома цитокинового шторма: СРБ, абсолютного числа лимфоцитов и ЛДГ [19]. Данные графиков наглядно представляют обоснованность пороговых значений для прогноза жизнеугрожающих состояний у госпитализированных пациентов с COVID-19. На **рис. 1** КВ наиболее негативна при сочетанном изменении обоих параметров (СРБ более 50 мг/л, а лимфоциты менее 1000 Ед/л), к 30-му дню госпитализации она была ниже 0,4. При сравнении этих же значений СРБ и лимфоцитов в сочетании с высокими показателями ЛДГ (более 300 Ед/л) на кривых **рис. 3** КВ была на том же уровне и стремилась к 0,4. При дальнейшем анализе кривых **рис. 1** видно, что значения СРБ более 50 мг/л и при показателях лимфоцитов, равных и превышающих 1000 Ед/л, КВ к 30-му дню была ниже 0,6. При этом при умеренных цифрах СРБ (ниже 50 мг/л) и лимфоцитах ниже взятого критического порога

(1000 Ед/л), КВ равна 1, как в случае, когда СРБ ниже, а лимфоциты выше рассматриваемого порога. Согласно этим данным количественный показатель СРБ ниже 50 мг/л является более чувствительным предиктором летального исхода, но наиболее фатальным является сочетание высокого СРБ и выраженной лимфопении. Кривые на **рис. 3** подтверждают данные первого графика: отдельно при уровне СРБ выше 50 мг/л сохраняется низкий уровень КВ (к 30-му дню госпитализации – менее 0,5). В реальной клинической практике мониторинг количественной оценки уровня СРБ и лимфоцитов поможет дальнейшему принятию решений по лечению и логистическому планированию.

На **рис. 4** отражена частота встречаемости сопутствующих заболеваний у всех пациентов ($n=190$) данного исследования. У 74% пациентов присутствовали сопутствующие заболевания: наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 56% и ожирение – 36%.

Для анализа коморбидных состояний и летальных исходов были объединены группы пациентов, получивших САР ($n=101$). Выбор был не случаен: эти пациенты получали блокатор ИЛ-6Р в самые ранние сроки (не позднее 2-го дня госпитализации). У данных пациентов летальные исходы наблюдались исключительно при наличии сопутствующих заболеваний, а именно в 19% случаев у пациентов с ССЗ, в 31% – у пациентов с хронической почечной патологией (**рис. 5**).

При формировании исследуемых групп пациентов и оценке результатов не проводилось противопоставления САР и ТЦЗ, учитывая аналогичный механизм действия, сопоставимость эффектов лечения и исторически сложившиеся в других областях терапии профили безопасности. В зоне внимания были клиническая характеристика групп пациентов и сроки введения лекарственных средств с точки зрения получения информации для оптимизации подходов к определенному виду лечения.

Фенотип пациента с негативным прогнозом исхода COVID-19-ассоциированной пневмонии можно охарактеризовать следующим образом: пациент мужского пола, старше 50 лет с отягощенным преморбидным фоном (одним или группой хронических заболеваний), особенно с ССЗ, ожирением и/или с хронической почечной патологией. Кроме фенотипических особенностей, предрасполагаю-

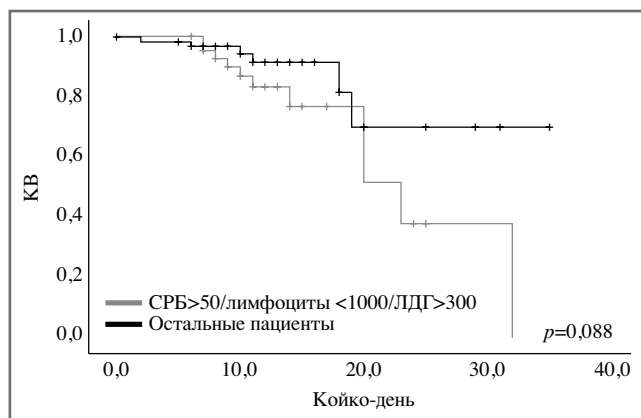


Рис. 1. Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ, лимфоциты, ЛДГ).

Fig. 1. Survival curve of patients with COVID-19 according to laboratory parameters (CRP, lymphocytes, lactate dehydrogenase – LDH).

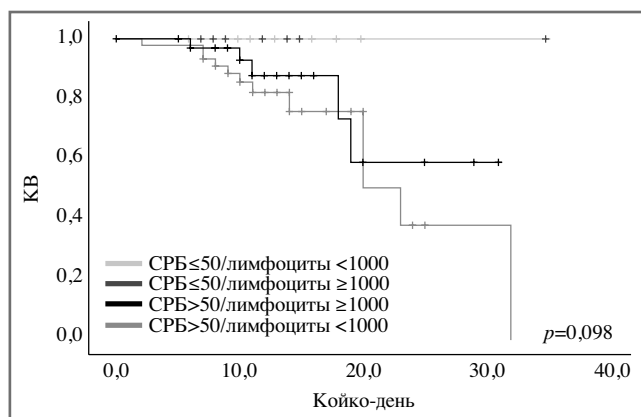


Рис. 2. Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ </> 50 мг/л, лимфоциты </> 1000 абс.).

Fig. 2. Survival curve of patients with COVID-19 according to laboratory parameters (CRP </> 50 mg/l, lymphocytes </> 1000 abs.).

щих к негативному прогнозу, в клинической картине наблюдалось: объем поражения легких КТ-3–4, низкая сатурация, сохранявшаяся после ГИБТ. В анализе крови: лимфопения менее 1000 Ед/л и уровень СРБ выше 50 мг/л. Количественный показатель СРБ выше 50 мг/л являлся диагностическим критерием цитокинового шторма по COVID-19 Inpatient Guide [17], а значение СРБ 30 мг/л было определено как ранний предиктор начала цитокинового шторма. Лабораторные показатели и клиническая картина такого пациента «пиково» ухудшались после 9–11-го дня болезни, независимо от анти-ИЛ-6Р терапии.

Назначение блокаторов ИЛ-6Р пациентам, госпитализированным с тяжелой формой COVID-19, в идеале должно опережать развитие гипервоспалительных реакций. Для этого необходимо:

- оценить продолжительность инфекции – день болезни при поступлении;
- учитывать фенотипические данные пациента, в том числе пол, возраст, коморбидные состояния;
- мониторировать основные информативные маркеры воспаления (СРБ, абсолютное количество лимфоцитов).

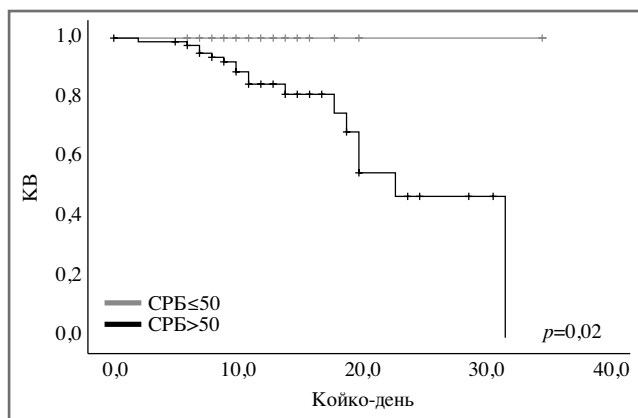


Рис. 3. Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ </> 50 мг/л).

Fig. 3. Survival curve of patients with COVID-19 according to laboratory parameters (CRP </> 50 mg/l).

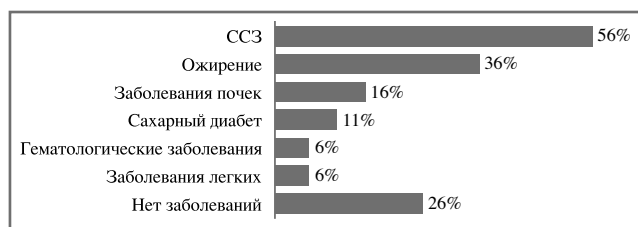


Рис. 4. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов, получивших ГИБТ (n=190).

Примечание. Среди заболеваний почек преобладала хроническая почечная недостаточность, среди заболеваний легких – хроническая обструктивная болезнь легких.

Fig. 4. The incidence of comorbidities in patients who received GEBT (n=190).



Рис. 5. Доля летальных исходов/коморбидных состояний у пациентов, получивших САР (n=101).

Fig. 5. The proportion of deaths/comorbid conditions in patients having received SAR (n=101).

Заключение

Таким образом, оптимальным «терапевтическим окном» назначения ГИБТ является 7–8-й день болезни. Поиск оптимального времени введения блокаторов ИЛ-6Р целесообразно возобновлять с появлением новых мутировавших штаммов вируса. Так, с появлением δ-штамма «терапевтическое окно» для анти-ИЛ-6Р-лечения может сместиться на более ранние сроки. Клиницистам амбулаторного звена в направлении на госпитализацию пациентов с предикторами тяжелого течения заболевания необходимо уточнять день болезни.

Настоящее исследование имеет несколько важных ограничений: относительно малое число наблюдений, отсутствие контрольной группы (плацебо). Приоритетность

многоцентровых рандомизированных исследований над испытаниями такого типа относительно в связи с этическими ограничениями при ведении пациентов с жизнеугрожающими состояниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список сокращений

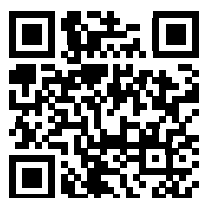
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-6Р – рецепторы интерлейкина-6
КВ – кумулятивная выживаемость
КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа
САР – сарилумаб
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЦЗ – тоцилизумаб
NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-8. DOI:10.1002/jmv.25801
- Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, et al. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA.* 2020;324(15):1565-7. DOI:10.1001/jama.2020.17052
- Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(6):441-7. DOI:10.1080/00365513.2020.1768587
- Li S, Jiang L, Li X, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(12):e138070. DOI:10.1172/jci.insight.138070
- Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):35-7. DOI:10.1002/jmv.26085
- Khan FA, Stewart I, Fabbri L, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(9):907-19. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215266
- Tharmarajah E, Buazon A, Patel V, et al. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *J Infect.* 2021;82(5):178-85. DOI:10.1016/j.jinf.2021.03.008
- Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П., и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. *Пульмонология.* 2020;30(2):164-72 [Fomina DS, Poteshkina NG, Beloglazova IP, et al. Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. *Pul'monologiya.* 2020;30(2):164-72 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172
- Castelnovo L, Tamburello A, Lurati A, et al. Anti-IL6 treatment of serious COVID-19 disease: A monocentric retrospective experience. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(1):e23582. DOI:10.1097/MD.00000000000023582
- Fomina DS, Lysenko MA, Beloglazova IP, et al. Temporal Clinical and Laboratory Response to Interleukin-6 Receptor Blockade With Tocilizumab in 89 Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *Pathog Immun.* 2020;5(1):327-41. DOI:10.20411/pai.v5i1.392
- Coronavirus Interim Clinical Commissioning Policy: tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults). Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/Interim-clinical-commissioning-policy-IL-6-inhibitors-tocilizumab-or-sarilumab-for-hospitalised-patients-with-.pdf>. Accessed: 24.02.2021.
- Coronavirus Interim Clinical Commissioning Policy: sarilumab for critically ill patients with COVID-19 pneumonia (adults). Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1142-interim-clinical-commissioning-policy-sarilumab-rps-v2.pdf>. Accessed: 24.02.2021.
- Statement on Tocilizumab. COVID-19 Treatment Guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab>. Accessed: 24.02.2021.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Electronic resource]. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed: 20.08.2021.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 4 (27.03.2020). Министерство здравоохранения РФ, 2020 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiia 4 (27.03.2020). Ministerstvo zdavookhraneniia RF, 2020 (in Russian)].
- Covid-19 Inpatient Guide 092020.1 (1). Available at: <https://www.scribd.com/document/495416953/092020-1-1>. Accessed: 25.09.2021.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30-566-3
- Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(9):1832-7. DOI:10.1038/s41366-020-0648-x
- Henry BM, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1722-6. DOI:10.1016/j.ajem.2020.05.073
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6. *Пульмонология.* 2020;30(5):629-44 [Nasonov EL. Koronavirusnaia bolezni'-2019 (COVID-19): znachenie ingibitorov IL-6. *Pul'monologiya.* 2020;30(5):629-44 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. DOI:10.1038/s41577-020-0311-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021



OMNIDOCTOR.RU