

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-67-75

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИЦИТОКИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ
СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

*Сергей Владимирович Нагуманов, Аделя Тафкильевна Абдрашитова, Евгений Антонович Попов
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель: провести анализ эффективности использования антицитокиновых препаратов (тоцилизумаба, олокизумаба и сарилумаба) в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании на основании прогнозирования клинических исходов с использованием прогностических шкал, при однократном введении у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование было включено три группы пациентов, разделенных в соответствии с полученным антицитокиновым препаратом: тоцилизумаб (65 человек), олокизумаб (56 обследованных) и сарилумаб (26 больных). Все пациенты проходили лечение в перепрофилированном инфекционном стационаре для пациентов с COVID-19 на базе Александрo-Мариинской областной клинической больницы (г. Астрахань) в период с января по август 2021 г. При поступлении в стационар и через 2 суток после введения препарата производилось прогнозирование тяжести течения и исхода заболевания с помощью прогностических шкал: 4С Mortality Score, COVID-GRAM, ШОКС-КОВИД. **Результаты.** Включенные в анализ пациенты были сопоставимы по демографическим характеристикам и базовым исходным параметрам во всех группах. При сравнительном анализе эффективности применения антицитокиновых препаратов с использованием шкалы 4С Mortality Score было выявлено дальнейшее ухудшение прогноза клинического исхода в группах, получавших тоцилизумаб ($p = 0,002$) и сарилумаб ($p = 0,031$). При использовании прогностической шкалы COVID-GRAM также было отмечено дальнейшее ухудшение прогноза в группах тоцилизумаб ($p = 0,004$) и олокизумаб ($p = 0,005$). Шкала ШОКС-КОВИД показала дальнейшее ухудшение прогноза в группе тоцилизумаб ($p = 0,001$). **Заключение.** Применение у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 препаратов на основе моноклональных антител против ИЛ-6 и его рецепторов не выявило достоверной положительной динамики в изменении прогноза клинического исхода через 2 суток после введения данных препаратов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, прогностические шкалы, антицитокиновые препараты

Для цитирования: Нагуманов С. В., Абдрашитова А. Т., Попов Е. А. Оценка эффективности применения антицитокиновых препаратов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 67–75. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-67-75.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE USE OF PROGNOSTIC SCALES TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF THE USE
OF ANTI-CYTOKINE DRUGS IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE COURSE
OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION**

* © Нагуманов С.В., Абдрашитова А.Т., Попов Е.А., 2023

Abstract. The aim. To analyze the effectiveness of the use of anti-cytokine drugs (tocilizumab, olokizumab and sarilumab) in a single-center retrospective cohort study based on the prediction of clinical outcomes using prognostic scales, with a single administration in patients with moderate to severe course of a new coronavirus infection. **Materials and methods.** The retrospective cohort study included three groups of patients with single administration of tocilizumab (65 patients), olokizumab (56 patients) and sarilumab (26 patients). All patients were treated in a repurposed infectious diseases hospital for patients with COVID-19 on the basis of Alexandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital in the period January- August 2021. Upon admission to the hospital and 2 days after administration of the drug, patients were predicted the severity of the course and outcome using prognostic scales: 4C Mortality Score, COVID-GRAM, SHOCS-COVID. **Results.** A comparative analysis of the effectiveness of the use of anti-cytokine drugs using the 4C Mortality Score scale revealed a further deterioration in the prognosis of clinical outcome in the groups receiving tocilizumab ($p = 0,002$) and sarilumab ($p = 0,031$). When using the COVID-GRAM predictive scale, further deterioration of the prognosis was also noted in the tocilizumab ($p = 0,004$) and olokizumab ($p = 0,005$) groups. The SHOCS-COVID scale showed a further deterioration in the prognosis in the tocilizumab group ($p = 0,001$). **Conclusion.** The use of drugs based on monoclonal antibodies against IL-6 and its receptors in patients with moderate to severe COVID-19 did not reveal significant positive dynamics in changing the prognosis of clinical outcome 2 days after administration of these drugs.

Keywords: new coronavirus infection, prognostic scales, anti-cytokine drugs

For citation: Nagumanov S. V., Abdrashitova A. T., Popov E. A. The use of prognostic scales to assess the effectiveness of the use of anti-cytokine drugs in patients with moderate and severe course of a new coronavirus infection. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 67–75. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-67-75. (In Russ.).

Введение. С начала пандемии новой коронавирусной инфекции было выявлено, что у определенной части пациентов наблюдается избыточный воспалительный ответ со стороны иммунной системы, сопровождающийся неконтролируемым выбросом провоспалительных цитокинов, что может привести к нарушению функции отдельных органов и систем, вплоть до развития ряда критических, жизнеугрожающих состояний для организма, таких как полиорганная недостаточность и септический шок [1]. Гиперпродукция цитокинов в результате неконтролируемой воспалительной реакции, получившая условное название в научной литературе «цитокиновый шторм или буря», явление в медицине не новое. В 1993 г. Дж. Феррара был первым исследователем, который использовал понятие «цитокиновый шторм» при описании пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» [2]. До пандемии новой коронавирусной инфекции феномен «цитокинового шторма или бури» уже описывался при различных вирусных инфекциях, включая такие нозологии, как тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome, MERS) [3].

Выдвинутое предположение о значении избыточной, неконтролируемой продукции цитокинов в патогенезе тяжелого повреждения легких, других органов и систем выступило основой для начала всестороннего изучения целесообразности применения антицитокиновых препаратов при новой коронавирусной инфекции [4, 5]. Во время пандемии наибольшее распространение в лечебной практике получили антицитокиновые препараты из числа ингибиторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб, олокозумаб, сарилумаб) и интерлейкина-1 (анакинра, канакинумаб). Тоцилизумаб стал первым препаратом, получившим широкое распространение при терапии COVID-19. Его первоначальное включение в терапию новой коронавирусной инфекции основывалось на том, что начиная с 2017 г. тоцилизумаб был разрешен к применению у пациентов с гемобластомами. У данной категории больных он показал эффективность при терапии синдрома высвобождения цитокинов [6]. На сегодняшний момент ни один из вышеперечисленных препаратов официально не зарегистрирован для лечения тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, их текущее использование происходит из позиции off-label.

Опубликованные результаты многих клинических исследований, посвященных изучению применения препаратов данной фармакологической группы в лечении пациентов с COVID-19, не позволяют однозначно судить об их эффективности, поскольку зачастую положительный эффект вследствие их применения получен в небольших наблюдениях, тогда как в крупных и контролируемых исследованиях результаты выглядят менее убедительными. Учитывая вышеизложенное, считаем актуальным

проведение исследования с использованием прогностических шкал для оценки эффективности применения антицитокриновых препаратов при новой коронавирусной инфекции.

Цель: провести анализ эффективности использования антицитокриновых препаратов (тоцилизумаба, олокизумаба и сарилумаба) в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании на основании прогнозирования клинических исходов с использованием прогностических шкал, при однократном введении у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование проведено в Александрово-Мариинской областной клинической больнице (г. Астрахань). В исследование включены пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, госпитализированные в период с января по август 2021 г. и получившие лечение одним из антицитокриновых препаратов: тоцилизумаб («Актемра») (ТОЦ) – 65 пациентов, сарилумаб («Кевзара») (САР) – 26 больных, олокизумаб («Артлегиа») (ОЛО) – 56 пациентов. Введение препаратов производилось однократно: тоцилизумаб (400 мг) и сарилумаб (200 мг) – внутривенное введение, олокизумаб (160 мг) – подкожное введение.

С целью поиска новых цифровых решений для оценки эффективности применения антицитокриновых препаратов в раннем периоде после их использования были использованы следующие оценочные шкалы: шкала 4С Mortality Score [7], шкала COVID-GRAM [8], Шкала оценки клинического состояния (ШОКС-КОВИД) [9].

Результат, рассчитанный по шкале 4С Mortality Score, коррелирует с одной из 4 интервальных групп:

- 0–3 балла (группа низкого риска, внутригоспитальная летальность составляет 1,2–1,7 %);
- 4–8 баллов (группа среднего риска, внутригоспитальная летальность – 9,1–9,9 %);
- 9–14 баллов (группа высокого риска, внутригоспитальная летальность – 31,4–34,9 %);
- ≥ 15 баллов (группа очень высокого риска, внутригоспитальная летальность – 61,5–66,2 %).

Результат по шкале COVID-GRAM коррелирует с одной из 3 групп прогноза:

- низкий риск (риск критического течения заболевания $\leq 1,7$ %);
- умеренный риск (прогнозируемый риск критического течения заболевания от 1,7 до 40,4 %);
- высокий риск (риск критического течения заболевания $\geq 40,4$ %).

Рассчитанный результат по шкале ШОКС-КОВИД коррелирует с одной из 5 интервальных групп:

- 1–2 балла (легкая степень тяжести);
- 3–5 баллов (умеренная степень тяжести);
- 6–9 баллов (средняя степень тяжести);
- 10–14 баллов (тяжелая степень тяжести);
- ≥ 14 баллов (крайне тяжелая степень тяжести).

При поступлении в инфекционный стационар и через 48 ч после введения антицитокринового препарата производили расчет по вышеперечисленным шкалам. При проведении статистической обработки полученных данных проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные количественных показателей отражены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (Q25–Q75). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений. Оценку статистической значимости полученных различий проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы «IBM SPSS Statistics 22» («IBM», США).

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту и полу. В каждой группе преобладали пациенты с избыточной массой тела. Среди сопутствующей патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной системы. Чуть реже встречалась патология печени и почек, онкологические и системные заболевания, различные виды деменции (рис. 1). Статистически значимых различий между группами по догоспитальной экспозиции, объему поражения легких (по данным КТ), среднему времени введения препарата от начала заболевания и основными лабораторными показателями не выявлено.

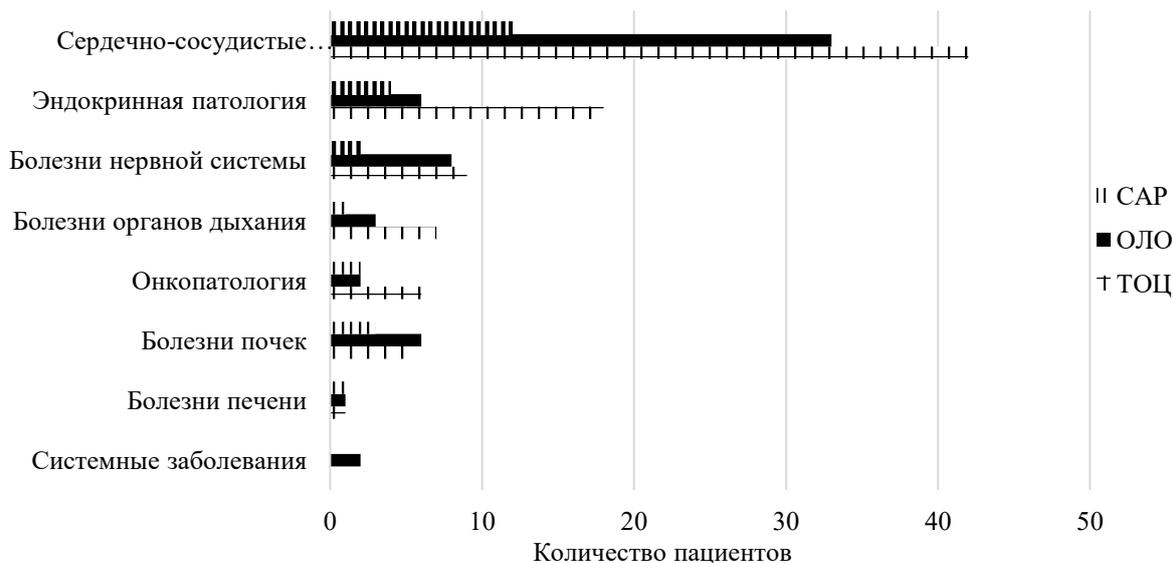


Рис. 1. Сопутствующие патологии у пациентов
Fig. 1. Concomitant pathologies in patients

При проведении анализа показателя по шкале 4C Mortality Score в зависимости от введенного препарата удалось выявить наличие достоверных различий в группах ТОЦ и САР. В группе ТОЦ медиана оценок по шкале 4C Mortality Score при поступлении больных была равна 11 (9–13), что соотносилось с высоким риском внутригоспитальной летальности. Через 48 ч после введения препарата Ме (Q25-Q75) увеличилась до 12 (9–14) ($p = 0,002$) и оставалась в той же группе риска. В группе САР медиана оценок по шкале 4C Mortality Score при поступлении больных оценивалась в 6,5 (4–10,5) (средняя группа риска), через 48 ч после введения препарата также наблюдался прирост в прогностической оценке до 8 (5–10,75) с сохранением группы риска ($p = 0,031$). В группе ОЛО Ме (Q25-Q75) при поступлении у пациентов составила 11 (9–13) (группа высокого риска), через 48 ч после введения препарата значимых изменений в прогнозе не зафиксировано, Ме (Q25-Q75) равна 11 (9–13,5) ($p = 0,169$) (рис. 2).

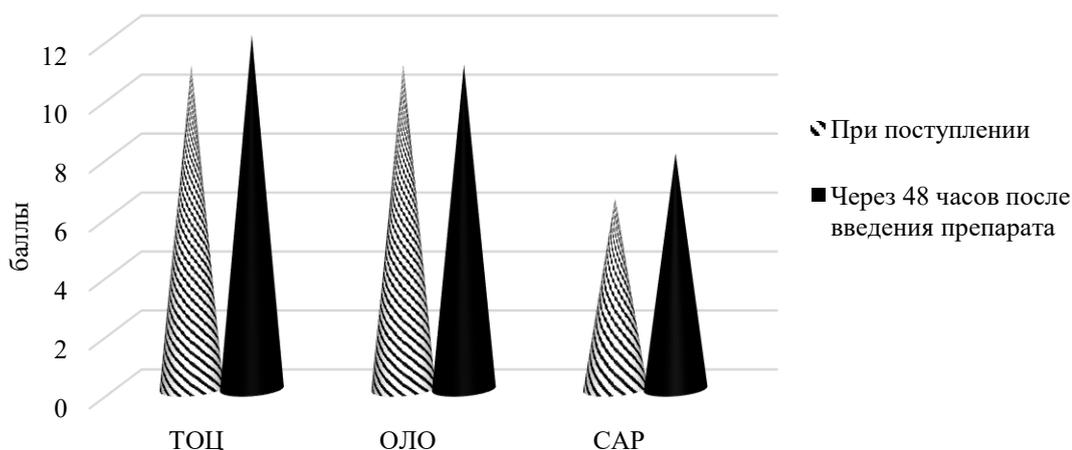


Рис. 2. Динамика показателя шкалы 4C Mortality score
Fig. 2. Dynamics of the 4C Mortality score indicator

При анализе прогностического показателя по шкале COVID-GRAM в зависимости от полученного препарата выявили наличие достоверных различий в группах ТОЦ и САР. В группе ТОЦ медиана оценок по шкале COVID-GRAM при поступлении больных составила 142 (122,5–159), что соотносится с группой высокого риска, через 48 ч после введения медиана оценок продолжила рост и была равна 146,5 (131–182,75) ($p = 0,004$). В группе САР Ме (Q25-Q75) оценок по шкале COVID-GRAM была равна 122 (100,5–140,5) (группа умеренного риска), через 48 ч после введения препарата наблюдалось снижение до 113,5 (105,25–132,75) с сохранением группы риска, но это не было статистически достоверно ($p = 0,645$). В группе ОЛО медиана оценок по шкале COVID-GRAM при поступлении была равна 141 (126,5–155) (группа высокого риска), через 48 ч после введения наблюдался статистически значимый прирост до 152 (131–173) ($p = 0,005$) с сохранением группы риска (рис. 3).

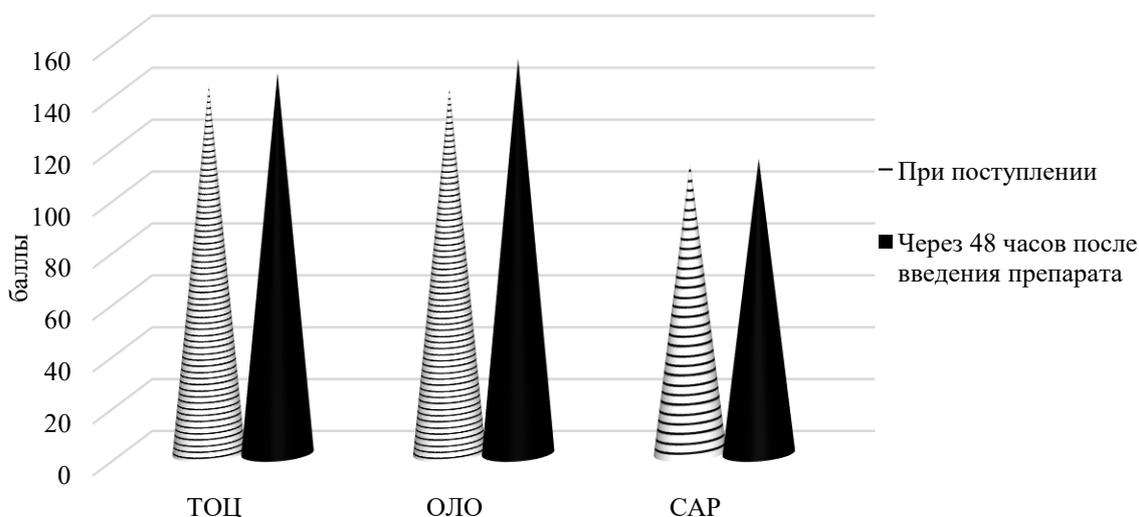


Рис. 3. Динамика показателя шкалы COVID-GRAM
Fig. 3 Dynamics of the COVID-GRAM scale indicator

При анализе показателя по шкале ШОКС-КОВИД в зависимости от полученного препарата выявили наличие достоверных различий только в группе ТОЦ: медиана оценок по шкале ШОКС-КОВИД при поступлении равнялась 8 (7–10) (средняя степень тяжести) и через 48 ч после введения наблюдался достоверный прирост до 10 (8–11) ($p = 0,005$) с переходом в группу тяжелой степени тяжести. В группах САР и ОЛО статистически значимых изменений не зафиксировано, все оценки оставались в пределах одной группы средней степени тяжести. В группе САР Ме (Q25-Q75) при поступлении была равна 7 (5–9) и осталась на прежнем уровне через 48 ч после введения (Ме (Q25-Q75) = 7 (5–8), $p = 0,260$). Аналогичная картина наблюдалась и в группе ОЛО, где Ме (Q25-Q75) при поступлении больных составила 9 (8–11) и осталась без изменений через 48 ч (Ме (Q25-Q75) = 9 (8–11), $p = 0,255$) (рис. 4).

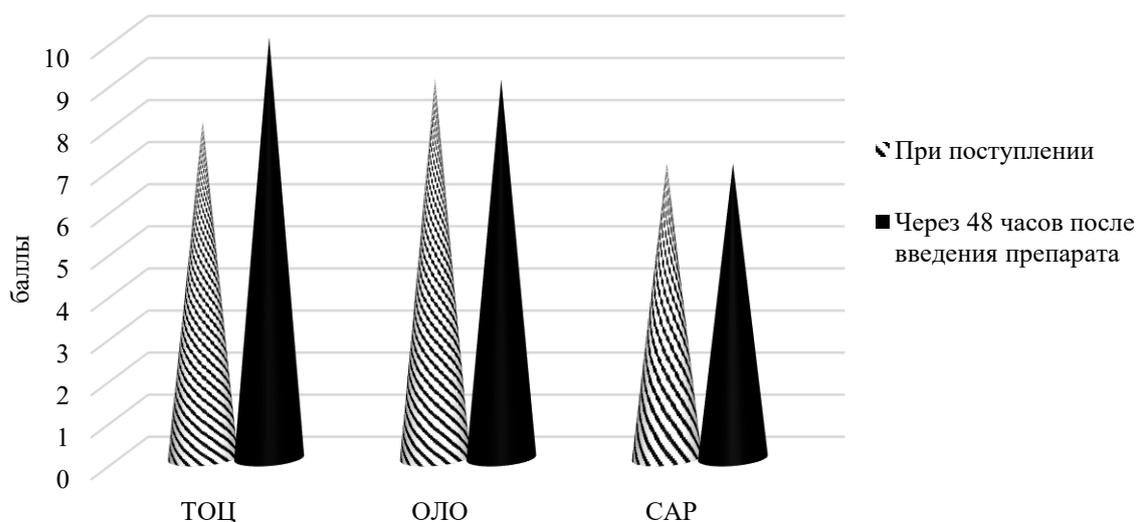


Рис. 4. Динамика показателя шкалы ШОКС-КОВИД
Fig. 4. Dynamics of the SHOCS-COVID scale indicator

Проведен анализ эффективности использования антицитокиновых препаратов (тоцилизумаба, олокизумаба и сарилумаба) в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании на основании прогнозирования клинических исходов с использованием прогностических шкал, при однократном введении пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Все три препарата входят во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава Российской Федерации, при этом за рубежом наибольшее распространение получили только тоцилизумаб и сарилумаб. Данные препараты включены в национальные рекомендации во многих странах мира (США, Великобритания и т.д.) [10, 11]. Что касается оценки эффективности применения антицитокиновых препаратов, то согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 17 (14.12.2022)» Минздрава Российской Федерации, основным критерием эффективности патогенетической терапии является динамика клинических показателей после введения препарата: снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, повышение SpO₂. При этом отмечается, что эффект от блокаторов ИЛ-6 и ИЛ-1 должен наступить в течение 12 часов. Если эффект от патогенетической терапии не получен, необходимо предполагать развитие других причин, ведущих к ухудшению состояния.

Только три рекомендуемых клинических показателя можно выразить в цифровом виде (лихорадка, одышка и SpO₂), два других показателя: самочувствие и аппетит, во многом подвержены субъективной оценке. С целью поиска новых цифровых решений для оценки эффективности применения антицитокиновых препаратов в раннем периоде после их использования в работе были применены оценочные прогностические шкалы 4C Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД.

Острая потребность в быстрой и точной оценке состояния пациента при поступлении и прогнозировании потенциального исхода заболевания с целью своевременной коррекции лечения существовала с самого начала пандемии. Для решения данной задачи предпринимались попытки применять уже существующие на то время шкалы qSOFA, CURB-65, APACHE II и прочие аналогичные шкалы, но в дальнейшем накопление и систематизация все большего объема данных, связанного с COVID-19, привели к созданию специфических шкал, связанных непосредственно с новой коронавирусной инфекцией.

В данной работе были использованы две зарубежные и одна отечественная шкала. Шкала 4C Mortality Score была разработана в 2020 г. в Великобритании и апробирована на выборке, превышающей 55 тыс. пациентов с новой коронавирусной инфекцией [12]. Шкала COVID-GRAM была разработана на анализе 1 590 пациентов, проходивших лечение в 575 госпиталях, в феврале-марте 2020 г. в Китае [13]. Шкала ШОКС-КОВИД была разработана в МГУ им. М.В. Ломоносова, проявила свою прогностическую ценность в исследованиях ПУТНИК и БИСКВИТ (суммарно 137 пациентов) [9].

Опубликованные результаты многих клинических исследований, посвященных изучению препаратов антицитокиновой направленности в лечении пациентов с COVID-19, не позволяют однозначно судить об их эффективности и безопасности из-за разнородности исследований в виде значительных различий в выборе конечных точек и сроках введения препаратов, широкой вариабельности критериев включения и исключения пациентов. Большинство исследований изучает отдаленные результаты применения антицитокиновых препаратов и исходов заболевания. Самым крупным исследованием, посвященным изучению эффективности применения антицитокинового препарата, проведенным во время пандемии, является RECOVERY (Великобритания, апрель 2020 г. – январь 2021 г.), которое включало в себя 4 116 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Результаты исследования, которые продемонстрировали положительный эффект от введения тоцилизумаба в виде улучшения 28-дневной летальности (31 % по сравнению с 37 % в группе без тоцилизумаба), а также в улучшении вероятности выписки из стационара в течение 28 дней (57 % против 50 % в группе без тоцилизумаба), не были однозначно приняты в научном сообществе, что не позволяет завершить дискуссию в отношении эффективности применения антицитокиновых препаратов при новой коронавирусной инфекции [14, 15].

В открытых источниках не найдено работ, посвященных оценке эффективности антицитокиновых препаратов с использованием прогностических шкал в первые несколько суток после их введения. Представленная попытка использовать изменение показателя прогностической шкалы для оценки эффективности применения антицитокинового препарата показала, что данный способ является достаточно удобным и чувствительным инструментом для решения задач такого рода.

Заключение. Применение тоцилизумаба, олокизумаба и сарилумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции не выявило достоверного улучшения в прогнозе течения и исхода данного заболевания через двое суток после применения данных препаратов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Кантемирова Б. И., Василькова В. В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 130–137. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137.
2. Ferrara J. L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease // Current opinion in immunology. 1993. Vol. 5, no. 5. P. 794–799. doi: 10.1016/0952-7915(93)90139-j.
3. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections : causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // Seminars in immunopathology. 2017. Vol. 39, no. 5. P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
4. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C. E., Ross R., Frydas I., Kritas S. K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2) : anti-inflammatory strategies // Journal of biological regulators and homeostatic agents. 2020. Vol. 34, no. 2. P. 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E.
5. Moradian N., Gouravani M., Salehi M. A., Heidari A., Shafeghat M., Hamblin M. R., Rezaei N. Cytokine release syndrome : inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality // European cytokine network. 2020. Vol. 31, no. 3. P. 81–93. doi: 10.1684/ecn.2020.0451.
6. Le R. Q., Li L., Yuan W., Shord S. S., Nie L., Habtemariam B.A., Przepiorka D., Farrell A. T., Pazdur R. FDA approval summary : tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome // Oncologist. 2018. Vol. 23, no. 8. P. 943–947. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0028.
7. Шкала 4C Mortality Score. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10338/4c-mortality-score-covid-19>.
8. Шкала COVID-GRAM. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10303/covid-gram-critical-illness-risk-score>.

9. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД) // Кардиология. 2020. Т. 60, № 11. С. 35–41.
10. COVID-19 Treatment. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
11. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
12. Knight S. R., Ho A., Pius R., Buchan I., Carson G., Drake T. M., Dunning J., Fairfield C. J., Gamble C., Green C. A., Gupta R., Halpin S., Hardwick H. E., Holden K. A., Horby P. W., Jackson C., Mclean K. A., Merson L., Nguyen-Van-Tam J. S., Norman L., Noursadeghi M., Olliaro P. L., Pritchard M. G., Russell C. D., Shaw C. A., Sheikh A., Solomon T., Sudlow C., Swann O. V., Turtle L. C., Openshaw P. J., Baillie J. K., Semple M. G., Docherty A. B., Harrison E. M. ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol : development and validation of the 4C Mortality Score // BMJ. 2020. Vol. 370. doi: 10.1136/bmj.m3339.
13. Liang W., Liang H., Ou L., Chen B., Chen A., Li C., Li Y., Guan W., Sang L., Lu J., Xu Y., Chen G., Guo H., Guo J., Chen Z., Zhao Y., Li S., Zhang N., Zhong N., He J. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 // JAMA internal medicine. 2020. Vol. 180, no. 8. P. 1081–1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
14. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) : a randomised, controlled, open-label, platform trial // Lancet. 2021. Vol. 397, no. 10285. P. 1637–1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
15. Yang C., Zhao H. Tocilizumab in COVID-19 therapy : who benefits, and how? // Lancet. 2021. Vol. 398, no. 10297. P. 299. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01380-5.

References

1. Kantemirova B. I., Vasilkova V. V. Polymorphism of genes in patients with new coronavirus infection COVID-19. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2022; 11 (3): 130–137. (In Russ.). doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137.
2. Ferrara J. L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. Current Opinion in Immunology. 1993; 5 (5): 794–799. doi: 10.1016/0952-7915(93)90139-j.
3. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Seminars in Immunopathology. 2017; 39 (5): 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
4. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. 2020; 34 (2): 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E.
5. Moradian N., Gouravani M., Salehi M. A., Heidari A., Shafeghat M., Hamblin M. R., Rezaei N. Cytokine release syndrome: inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality. European cytokine network. 2020; 31 (3): 81–93. <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0451>.
6. Le R. Q., Li L., Yuan W., Shord S. S., Nie L., Habtemariam B.A., Przepiorka D., Farrell A. T., Pazdur R. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. Oncologist. 2018; 23 (8): 943–947. doi:10.1634/theoncologist.2018-0028.
7. 4C Mortality Score Scale. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10338/4c-mortality-score-covid-19>.
8. COVID-GRAM Scale. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10303/covid-gram-critical-illness-risk-score>.
9. Mareev V. Yu., Begrambekova Yu. L., Mareev Yu. V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19. Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS–COVID). Kardiologia = Cardiology. 2020; 60 (11): 35–41. (In Russ.).
10. COVID-19 Treatment. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
11. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>.
12. Knight S. R., Ho A., Pius R., Buchan I., Carson G., Drake T. M., Dunning J., Fairfield C. J., Gamble C., Green C. A., Gupta R., Halpin S., Hardwick H. E., Holden K. A., Horby P. W., Jackson C., Mclean K. A., Merson L., Nguyen-Van-Tam J. S., Norman L., Noursadeghi M., Olliaro P. L., Pritchard M. G., Russell C. D., Shaw C. A., Sheikh A., Solomon T., Sudlow C., Swann O. V., Turtle L. C., Openshaw P. J., Baillie J. K., Semple M. G., Docherty A. B., Harrison E. M.; ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. BMJ. 2020; 370. doi: 10.1136/bmj.m3339.
13. Liang W., Liang H., Ou L., Chen B., Chen A., Li C., Li Y., Guan W., Sang L., Lu J., Xu Y., Chen G., Guo H., Guo J., Chen Z., Zhao Y., Li S., Zhang N., Zhong N., He J.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. JAMA Intern Med. 2020; 180 (8): 1081–1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.

14. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397 (10285): 1637–1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.

15. Yang C, Zhao H. Tocilizumab in COVID-19 therapy: who benefits, and how? *Lancet*. 2021; 398 (10297): 299. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01380-5.

Информация об авторах

С.В. Назуманов, аспирант кафедры госпитальной терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: vinn@inbox.ru.

А.Т. Абдрашитова, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: adelia-79@yandex.ru.

Е.А. Попов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, Астраханский государственный медицинский университет, Россия, Астрахань, e-mail: post@astgmu.ru.

Information about the authors

S.V. Nagumanov, postgraduate student of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: vinn@inbox.ru

A.T. Abdrashitova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of department of hospital therapy, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: adelia-79@yandex.ru.

E.A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru.*

* Статья поступила в редакцию 21.04.2023; одобрена после рецензирования 22.11.2023; принята к публикации 29.11.2023.

The article was submitted 21.04.2023; approved after reviewing 22.11.2023; accepted for publication 29.11.2023.