

УДК 616-08-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov109536>

Клинико-лабораторные и инструментальные предикторы эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19

И.М. Сухомлинова^{1, 2}, И.Г. Бакулин¹, М.Ю. Кабанов^{1, 2}¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Противовоспалительная терапия является ведущим методом патогенетического лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19. Используемые лекарственные препараты, в частности, дексаметазон, олокизумаб, тоцилизумаб и барицитиниб, до сих пор назначают фактически в режиме off-label. Безусловно, их применение обосновано российскими и международными клиническими рекомендациями, практическим опытом и мнениями экспертов, тем не менее основополагающим в определении препарата для противовоспалительной терапии является мнение лечащего врача, основанное на оценке соотношения риск/польза для каждого пациента. Определение клинико-лабораторных предикторов эффективности противовоспалительной терапии при среднетяжелой и тяжелой формах COVID-19 поможет врачу выявить риск развития неблагоприятного исхода лечения и выбрать оптимальный препарат.

Цель исследования — сравнить эффективность упреждающей противовоспалительной терапии антицитокиновыми препаратами (тоцилизумабом, олокизумабом, барицитинибом и дексаметазоном) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 для выявления клинико-лабораторных и инструментальных предикторов исхода лечения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 229 случаев лечения тяжелого и среднетяжелого течений COVID-19 с необходимостью использования различных вариантов противовоспалительной терапии на базе Госпиталя ветеранов войн, в том числе на площадке «Ленэкспо».

Результаты. В ходе исследования определены основные (достоверно влияющие на исход) и дополнительные (значимые) предикторы эффективности противовоспалительной терапии больных среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19. К основным предикторам отнесены уровень кислородной поддержки, срок от начала клинических проявлений, а также уровни С-реактивного белка и Д-димера. В дополнительные, но значимые предикторы включены объем повреждения легочной ткани (по данным компьютерной томографии), наличие и степень компенсации сопутствующей патологии, наличие терапии сопутствующей патологии, а также уровни лейкоцитов и нейтрофилов (по данным клинического анализа крови).

Выводы. Наличие дополнительной кислородной поддержки является ведущим предиктором эффективности противовоспалительного лечения. Ее назначение в наиболее ранние сроки при наличии показаний позволяет существенно увеличить шансы благоприятного исхода COVID-19 среднетяжелой или тяжелой степени. Важными прогностическими маркерами являются также уровни С-реактивного белка и Д-димера. Наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний, а также объем повреждения легких, по данным компьютерной томографии, признаны значимыми факторами, но должны быть сопоставлены с другими клинико-лабораторными данными и объективным статусом пациента для прогнозирования исхода противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: COVID-19; внебольничная пневмония; тоцилизумаб; барицитиниб; дексаметазон; олокизумаб; противовоспалительная терапия; цитокиновый шторм; антицитокиновая терапия; предикторы эффективности терапии при COVID-19.

Как цитировать:

Сухомлинова И.М., Бакулин И.Г., Кабанов М.Ю. Клинико-лабораторные и инструментальные предикторы эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14. № 3. С. 53–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov109536>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov109536>

Clinical, laboratory and instrumental predictors of the effectiveness of anti-inflammatory therapy in COVID-19

Irina M. Suhomlinova¹, Igor G. Bakulin², Maxim Yu. Kadanov^{1, 2}¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;² Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Anti-inflammatory therapy is a leading method of pathogenetic treatment of moderate and severe forms of COVID-19. The drugs used during anti-inflammatory therapy, in particular, dexamethasone, olokizumab, tocilizumab, and baricitinib, are still actually prescribed in off-label mode. Of course, their use is justified by the Russian and international clinical guidelines, practical experience, expert opinions. However, the opinion of an attending physician, based on the assessment of the risk/benefit ratio for each patient, is fundamental in determining a drug for anti-inflammatory therapy. Determination of clinical and laboratory predictors of anti-inflammatory therapy effectiveness in moderate and severe forms of COVID-19 will facilitate a decision-making process when identifying risk groups for developing an adverse outcome during anti-inflammatory therapy, as well as determining an optimal drug for an anti-inflammatory therapy, taking into account the identified criteria.

AIM: To compare the effectiveness of preemptive anti-inflammatory therapy with anticytokine drugs (tocilizumab, olokizumab, baricitinib, dexamethasone) in the patients with moderate and severe COVID-19 to identify clinical, laboratory and instrumental predictors of anti-inflammatory therapy outcome.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis of 229 cases of severe and moderate COVID-19 disease requiring various types of anti-inflammatory therapy at the Hospital of War Veterans, including the Lenexpo site.

RESULTS: The study has identified the main (significantly affecting the outcome) and additional (significant) predictors of the effectiveness of anti-inflammatory therapy in moderate and severe forms of COVID-19. The main ones include: the level of oxygen support, the period from the onset of clinical manifestations, the level of C-reactive protein, D-dimer. The additional, but significant factors include: the amount of damage to the lung tissue according to the computed tomography data, the presence and degree of compensation of concomitant pathology, the presence of therapy for concomitant pathology, as well as the level of leukocytes and neutrophils in the clinical blood test.

CONCLUSIONS: The presence of additional oxygen support is a leading predictor of the effectiveness of an anti-inflammatory therapy, and its administration as early as possible, if indicated, can significantly increase the chances of a favorable outcome for a patient with moderate to severe COVID-19. Important prognostic markers also include C-reactive protein and D-dimer. The presence of concomitant diseases in anamnesis, as well as the degree of lung damage according to computer tomography data, are significant factors; however, they should be compared with other clinical and laboratory data and the objective status of the patient in order to predict the outcome of an anti-inflammatory therapy.

Keywords: COVID-19; community-acquired pneumonia; tocilizumab, baricitinib; dexamethasone; olokizumab; anti-inflammatory therapy; cytokine storm; anti-cytokine therapy; predictors of therapeutic efficacy in COVID-19.

To cite this article:

Suhomlinova IM, Bakulin IG, Kadanov MYu. Clinical, laboratory and instrumental predictors of the effectiveness of anti-inflammatory therapy in COVID-19. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2022;14(3):53–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov109536>

ОБОСНОВАНИЕ

Изучению предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 до сих пор уделено повышенное внимание мирового научного сообщества на фоне пандемии. Опубликованные ранее данные доказывают влияние на развитие более тяжелых форм COVID-19 таких факторов, как возраст старше 65 лет, мужской пол, наличие сопутствующей патологии, а также варианты лечения сопутствующих и основного заболеваний. Продолжается изучение эффективности как этиотропной терапии, так и различных вариантов патогенетического лечения.

Выявленные к настоящему времени клинико-лабораторные предикторы прогрессирования COVID-19 позволяют определить группы пациентов, подлежащих более тщательному наблюдению из-за высокого риска летального исхода заболевания и назначить упреждающее патогенетическое лечение.

Противовоспалительная терапия (ПВТ) является одним из ведущих методов патогенетической терапии, направленных на купирование развития жизнеугрожающих осложнений. В мировой литературе на сегодняшний день отсутствуют данные о предикторах эффективности ПВТ. Опубликованные ранее авторами настоящего исследования данные о возможности прогноза наступления риска летального исхода при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19 [1] являются первой результативной работой в данном направлении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Госпиталь ветеранов войн с 01.05.2020 до настоящего времени оказывает помощь пациентам с COVID-19 различной степени тяжести. Более трети пациентов учреждения получили ПВТ дексаметазоном, тоцилизумабом, олокизумабом и барицитинибом в дополнение к основной этиотропной терапии из-за прогрессирующего ухудшения состояния.

В ходе анализа 229 клинических случаев (123 мужчин и 106 женщин) для сравнения эффективности различных вариантов ПВТ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 определены предикторы ответа на ПВТ в зависимости от тяжести течения заболевания и выбора лечения. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

В группе пациентов с исходом «выздоровление» 80 человек принимали дексаметазон (в дозе до 20 мг/сутки), 16 пациентов в дополнение к терапии глюкокортикоидами получали тоцилизумаб в дозе 400 мг внутривенно капельно двукратным введением с интервалом 24 ч, 47 человек принимали барицитиниб по 4 мг/сут перорально 7 дней и 63 человека — олокизумаб в дозе 160 мг/мл (0,4 мл) подкожно однократно. Критерием эффективности терапии в ходе анализа считали исходы лечения: выздоровление или летальный исход. С учетом изменения критериев

выписки пациентов в период исследования в соответствии с текущей оптимизацией нормативной документации критерий «длительность госпитализации» отвергнут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективном исследовании участвовали 229 пациентов со среднетяжелой или тяжелой формой COVID-19. В группу с выздоровлением вошли 206 человек, в группу с летальным исходом — 23 человека. Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,096$; t -критерий Стьюдента), но значительно различались по полу ($p = 0,048$; точный критерий Фишера), с преобладанием мужчин в группе умерших (73,9 %) и женщин в группе выздоровевших (51,5 %). В группу с выздоровлением включены пациенты со средним возрастом 56 (43; 67) лет, в группе с летальным исходом средний возраст больных составил 65 (53; 71) лет. По степени тяжести заболевания пациенты распределены с учетом клинико-лабораторных данных и результатов объективного обследования следующим образом: у 152 человек отмечено среднетяжелое течение COVID-19, у 77 — тяжелое и крайне тяжелое. При этом в группе с выздоровлением тяжелое и крайне-тяжелое течение инфекции к началу ПВТ зарегистрировано у 54 (70,13 %) пациентов, среднетяжелое — у 23 (29,87 %). Статистический анализ показал, что сопоставление двух групп по степени тяжести заболевания невозможно из-за отсутствия пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в группе с летальным исходом.

Время от развития первых клинических проявлений COVID-19 до старта ПВТ у исследуемых пациентов составило 8 (7; 10 при стандартном отклонении [CO] 3,52) сут в группе с выздоровлением и 11 (7; 13 при CO 4,89) сут — в группе с летальным исходом, что позволяет косвенно сделать выводы о преимуществах ПВТ на более ранних этапах развития заболевания.

Различия между группами по уровню сатурации, определенному с учетом вида используемой кислородной поддержки на момент назначения ПВТ препаратами дексаметазон, олокизумаб, тоцилизумаб и барицитиниб, были незначительны. В группе с выздоровлением сатурация у пациентов отмечена на уровне 95 (94; 97 при CO 4,07) %, в группе с летальным исходом — 94 (90; 94 при CO 6,7) %. При этом при сопоставлении групп с разными исходами лечения отличия в уровнях оксигенации были значимы ($p = 0,000046$; критерий Манна – Уитни). Существенной разницы по уровню температуры тела к началу ПВТ при сравнении в группах с разными исходами не выявлено ($p = 0,29$ критерий Манна – Уитни): медиана показателя в группе с выздоровлением составила 37,0 °C, в группе с летальным исходом — 37,1 °C.

Группы значительно различались по виду оказываемой кислородной поддержки ($p < 0,00001$; критерий Манна – Уитни). Пациенты с летальным исходом COVID-19 нуждались в большем объеме O₂-поддержки:

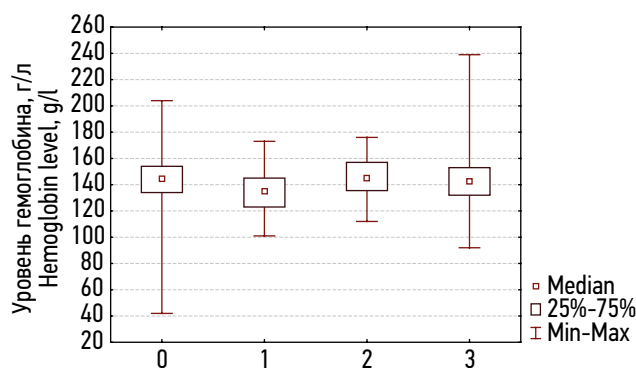


Рис. 1. Распределение по уровню гемоглобина в группах с использованием разных препаратов. 0 — дексаметазон; 1 — тоцилизумаб; 2 — барицитиниб; 3 — олокизумаб; Median — среднее значение

Fig. 1. Distribution by hemoglobin level in each of the drug groups. 0 — dexamethasone; 1 — tocilizumab; 2 — baricitinib; 3 — olokizumab; Median — average value

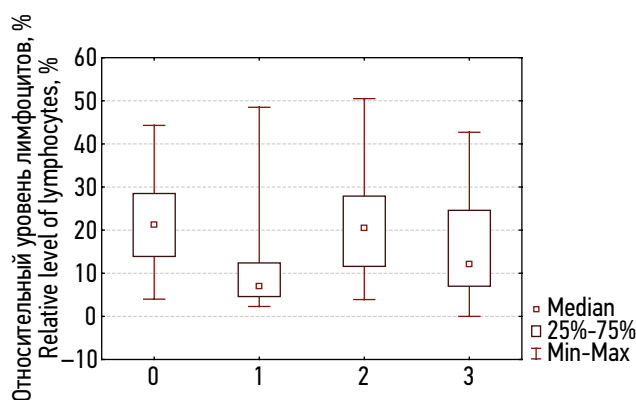


Рис. 2. Распределение по относительному уровню лимфоцитов в группах с использованием разных препаратов. 0 — дексаметазон, 1 — тоцилизумаб, 2 — барицитиниб, 3 — олокизумаб, Median — среднее значение

Fig. 2. Distribution according to the relative level of lymphocytes in each of the drug groups. 0 — dexamethasone, 1 — tocilizumab, 2 — baricitinib, 3 — olokizumab, Median — average value

10 (43,5 %) человек получали инсуффляцию увлажненно-кислорода через носовые канюли со скоростью потока до 15 л/мин, 9 (39,13 %) — переведены на высокопоточную оксигенацию к началу ПВТ из-за прогрессирования явлений дыхательной недостаточности, 3 (13,0 %) — находились на неинвазивной вентиляции легких, 1 (4,4 %) — на искусственной вентиляции легких к моменту начала ПВТ. Это позволяет считать, что ранние признаки прогрессирования дыхательной недостаточности требуют раннего назначения антицитокиновых препаратов для повышения эффективности ПВТ.

В ходе исследования лабораторных показателей в клиническом анализе крови уровень гемоглобина существенно не различался (рис. 1).

Максимальный уровень лейкоцитов до начала ПВТ в клиническом анализе крови отмечен в группе пациентов, получавших терапию тоцилизумабом (медиана

составила $10,61 \cdot 10^9/\text{л}$), минимальный уровень — обнаружен у больных, принимавших дексаметазон (медиана $5,36 \cdot 10^9/\text{л}$). Группы с разными исходами лечения значимо отличались по уровню лейкоцитов ($p = 0,000174$). В ходе анализа лейкоцитарной формулы выявлены значимые отличия по уровню относительного количества лимфоцитов в группе пациентов с выздоровлением — 18,7 против 7 % ($p = 0,00002$) в группе с летальным исходом, при этом медианы абсолютного количества лимфоцитов в группах отличались незначительно — $0,95 \cdot 10^9/\text{л}$ при выздоровлении против $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ при летальном исходе. Таким образом, выраженную лимфопению можно рассматривать не только как критерий тяжести COVID-19, но и как косвенный предиктор неблагоприятного исхода лечения.

При анализе в группах с использованием разных препаратов при ПВТ (рис. 2) максимальные относительные уровни лимфоцитов отмечены в группе пациентов, получавших терапию дексаметазоном и барицитинибом (медиана более 21 %), минимальные — в группе больных, получавших тоцилизумаб (медиана 11,4 %), что, вероятно, обусловлено критериями применения препаратов, представленными во временных методических рекомендациях Минздрава России [2–5].

Значимым фактором для оценки тяжести COVID-19 является уровень С-реактивного белка. Медиана этого показателя в группе с летальным исходом составила 89,0 (9; 169 при СО 113,74) мг/л, в группе с выздоровлением — 52 (0; 442 при СО 67,39) мг/л. Анализ показал, что уровень С-реактивного белка значимо влиял на исход ПВТ ($p = 0,0298$; критерий Манна – Уитни), что позволяет рассматривать данный показатель в качестве предиктора прогноза эффективности терапии при COVID-19. В ходе его сравнения в группах с использованием разных препаратов для ПВТ наиболее высокий уровень С-реактивного белка отмечен в группах пациентов, получавших тоцилизумаб и олокизумаб ($p = 0,0004$ и $p = 0,009$ соответственно).

Анализ исходов COVID-19 в зависимости от уровня Д-димера показал, что значения данного показателя в сравниваемых группа достоверно не различались ($p = 0,054$). Однако в ходе множественного регрессионного анализа установлено, что повышение уровня Д-димера, как и увеличение уровня С-реактивного белка, связано с риском наступления летального исхода ($p < 0,001$) при COVID-19, что позволяет рассматривать его в качестве прогностического критерия.

Объем повреждения легочной ткани, по результатам компьютерной томографии (КТ), признан значимым ($p = 0,0037$; критерий Манна – Уитни), но не определяющим фактором успешного исхода терапии, особенно в случае выявления у пациентов объема повреждения легких КТ-2 и КТ-3.

Анализ сопутствующей патологии показал высокую встречаемость у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 ишемической болезни сердца, сахарного

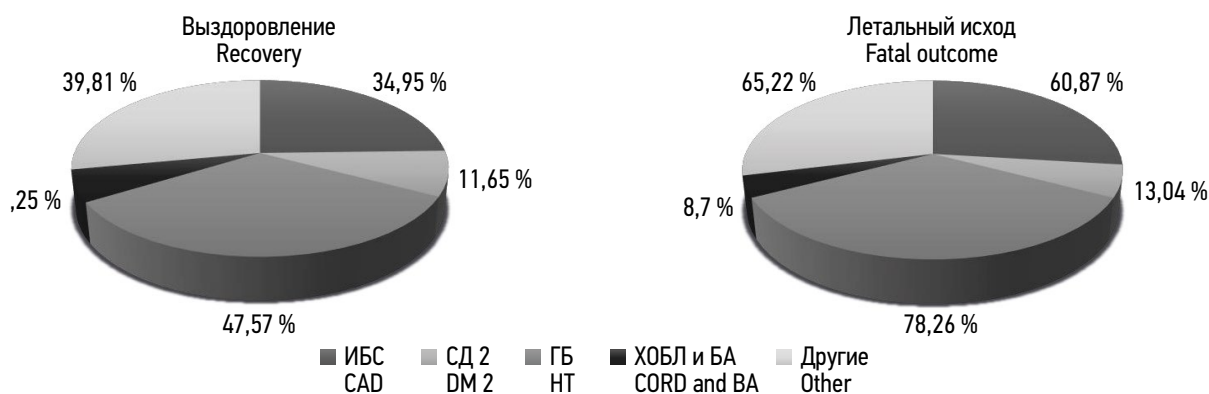


Рис. 3. Распределение пациентов в группах с разными исходами в зависимости от встречаемости сопутствующей патологии. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма

Fig. 3. Distribution of the patients in the groups depending on the occurrence of comorbidity. CAD — coronary artery disease; HT — hypertension; DM 2 — type 2 diabetes mellitus; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; BA — bronchial asthma

диабета 2 типа и гипертонической болезни. Частота встречаемости наиболее распространенных нозологий представлена на рис. 3. Группы пациентов с разными исходами лечения значимо различались по показателю наличия ишемической болезни сердца ($p = 0,022$; точный критерий Фишера), что свидетельствует о прогностической ценности присутствия данного заболевания как предиктора повышения риска неблагоприятного исхода ПВТ.

При статистическом анализе наличия сахарного диабета 2 типа в анамнезе у пациентов установлено, что исследуемые с учетом исхода ПВТ группы по данному показателю значимо не различались ($p = 0,74$; точный критерий Фишера). Это свидетельствует о недостаточной прогностической ценности такого критерия, как наличие сахарного диабета 2 типа, несмотря на частую встречаемость данной патологии среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Анализ показал достоверные различия исходов COVID-19 при наличии в анамнезе диагностированной гипертонической болезни (без дифференцировки по стадиям заболевания). Достоверно чаще этот показатель встречался в группе с летальным исходом ($p = 0,0073$; точный критерий Фишера), что свидетельствует о прогностической ценности факта наличия гипертонической болезни как неблагоприятного предиктора исхода ПВТ при среднетяжелой и тяжелой формах COVID-19.

При анализе групп пациентов в зависимости от наличия в анамнезе хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы не получено подтверждения влияния этих патологий на исходы COVID-19 ($p = 1,0$; точный критерий Фишера), что свидетельствует о низкой прогностической ценности данных показателей.

Следует отметить, что у пациентов, включенных в настоящее исследование, отмечены и другие хронические заболевания, преимущественно ревматологического, онкологического и урологического профилей, обнаружены также случаи наличия двух и более сопутствующих

заболеваний указанных профилей разной степени тяжести и декомпенсации, но частота их встречаемости не была высокой при первичном анализе медицинской документации. Вклад этих патологий в течение и исходы COVID-19 в каждом случае нельзя было исключить, что послужило поводом для анализа исходов в зависимости от наличия указанных нозологий. Данные заболевания были включены в группу с другими значимыми хроническими заболеваниями. Анализ показал, что группы по этому показателю значимо различались ($p = 0,0254$; точный критерий Фишера), что может свидетельствовать о прогностической ценности факта наличия других хронических сопутствующих заболеваний как неблагоприятного предиктора течения COVID-19 независимо от частоты их встречаемости в общей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень дополнительной кислородной поддержки (инсуффляции через носовые канюли, высокопоточной оксигенации, неинвазивной вентиляции легких и искусственной вентиляции легких) является ведущим предиктором эффективности ПВТ. Наиболее раннее начало ПВТ после манифестации первых клинических проявлений COVID-19 достоверно повышает эффективность лечения за счет снижения летальности. Среди лабораторных показателей ведущими предикторами эффективности ПВТ являются уровни С-реактивного белка и Д-димера. К дополнительным, но значимым предикторам эффективности лечения следует отнести объем поражения легочной ткани (по данным компьютерной томографии), наличие и степень компенсации сопутствующей патологии, наличие терапии сопутствующей патологии, а также уровни лейкоцитов и лимфоцитов в клиническом анализе крови. Дополнительные факторы необходимо сопоставлять с перечисленными показателями для более достоверного прогнозирования эффективности ПВТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

Вклад авторов. *И.М. Сухомлинова* — разработка темы исследования, подбор материала, формирование баз данных пациентов, статистический анализ, написание статьи; *И.Г. Бакулин* — разработка темы исследования, координация работы исследовательской группы, статистический анализ, написание статьи; *М.Ю. Кабанов* — разработка темы исследования, подбор материала, координация работы исследовательской группы, компьютерное моделирование статистических данных, написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study had no external funding.

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

Author contributions. *I.M. Sukhomlinova* — development of the research topic, selection of material, formation of the patient databases, statistical analysis, writing an article; *I.G. Bakulin* — development of the research topic, coordination of the work of the research group, statistical analysis, writing the article; *M.Yu. Kabanov* — development of the research topic, selection of the material, coordinating the work of the research group, computer modeling of the statistical data, writing the article. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article and read and approved the final version before its publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сухомлинова И.М., Бакулин И.Г., Кабанов М.Ю. Противовоспалительная терапия при новой коронавирусной инфекции: эффективность и предикторы ответа // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14, № 1. С. 59–68. DOI: 10.17816/mechnikov96603
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 4 (27.03.2022).
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 5 (08.04.2020).
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 6 (28.04.2020).
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 8 (03.09.2020).
6. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 4. С. 116–131. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
7. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «анализ госпитализаций коморбидных пациентов инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 3. С. 102–113. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
8. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 // Профилактическая медицина. 2021. Т. 25, № 5–2. С. 4–41. DOI: 10.17116/profmed2021240524
9. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной

- инфекции: предварительный анализ // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020. Т. 12, № 2. С. 27–38. DOI: 10.17816/mechnikov202012227-38
10. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611745. Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19: № 2022610740: заявл. 25.01.2022; опублик. 01.02.2022. Сухомлинова И.М., Бакулин И.Г., Кабанов М.Ю., Тетерин Е.В.
 11. Патент RU2770357C1. Бакулин И.Г., Сухомлинова И.М., Кабанов М.Ю. Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии.
 12. Материалы по коронавирусу для терапевтов [Электронный ресурс] // Евразийская Ассоциация Терапевтов. Режим доступа: <https://euat.ru/covid-19/publications>. Дата обращения: 25.09.2021.
 13. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. et al. Cytokine release syndrome // J. Immunother. Cancer. 2018. Vol. 6, No. 1. P. 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
 14. Zhang C., Wu Z., Li J.-W. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. Vol. 55, No. 5. P. 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
 15. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis // JAMA. 2020. Vol. 324, No. 13. P. 1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
 16. Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В. и др. Эффективность таргетной терапии ингибитором ил-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом Sars-Cov-2 // Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5, № 4. С. 8–13. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13
 17. 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. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

REFERENCES

1. Sukhomlinova IM, Bakulin IG, Kabanov MYu. Anti-inflammatory therapy in a new coronavirus infection: efficacy and response predictors. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2022;14(1):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov96603
2. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) Versiya 4 (27.03.2022). (In Russ.)
3. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) Versiya 5 (08.04.2020). (In Russ.)
4. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) Versiya 6 (28.04.2020). (In Russ.)
5. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) Versiya 8 (03.09.2020). (In Russ.)
6. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):116–131. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
7. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):102–113. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
8. Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, et al. Provisional guidelines: "Diseases of the digestive organs in conditions of a pandemic new coronavirus infection (COVID-19)". Version 2. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;25(5–2):4–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed2021240524
9. Saiganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(2):27–38. (In Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov202012227-38
10. Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii programmy dlya EVM No. 2022611745. Otsenka prognoza effektivnosti protivovospalitel'noi terapii pri COVID-19: No. 2022610740: Appl. 01/25/2022: publ. February 1, 2022. Sukhomlinova IM, Bakulin IG, Kabanov MYu, Teterin EV. (In Russ.)
11. Patent RU 2770357C1. Bakulin IG, Sukhomlinova IM, Kabanov MYu. Method for prediction of risk of fatal outcome in patients with severe and moderate course of COVID-19 during preventive anti-inflammatory therapy. (In Russ.)
12. Coronavirus materials for therapists [Internet]. *Eurasian Association of Therapists*. Available from: <https://euat.ru/covid-19/publications>. Accessed: 25.09.2021. (In Russ.)
13. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
14. Zhang C, Wu Z, Li J-W, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
15. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
16. Ganyukova NG, Likstanov MI, Kosinova MV, et al. Efficiency of il-6 inhibitor (olokizumab) in suppressing inflammation in patients with moderate COVID-19 pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(4):8–13. (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13
17. 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):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

ОБ АВТОРАХ

* Ирина Михайловна Сухомлинова;

адрес: Россия, 193079, Санкт-Петербург, ул. Народная,
д. 21, корп. 2;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2325-8971>;

e-mail: sukhomlinova2021@list.ru

AUTHORS INFO

* Irina M. Sukhomlinova;

address: 21 building 2 Narodnaya St., Saint Petersburg,
193079, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2325-8971>;

e-mail: sukhomlinova2021@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Игорь Геннадьевич Бакулин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>;
Scopus Author ID: 6603812937;
ResearcherId: P-4453-2014;
eLibrary SPIN: 5283-2032;
e-mail: igbakulin@yandex.ru

Максим Юрьевич Кабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9763-8497>;
e-mail: makskabanov@gmail.ru

AUTHORS INFO

Igor G. Bakulin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>;
Scopus Author ID: 6603812937;
ResearcherId: P-4453-2014;
eLibrary SPIN: 5283-2032;
e-mail: igbakulin@yandex.ru

Maxim Yu. Kabanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9763-8497>;
e-mail: makskabanov@gmail.ru