

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ГУМАНИЗИРОВАННОГО МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА К ЧЕЛОВЕЧЕСКОМУ РЕЦЕПТОРУ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Д.А. Гусев^{1,2}, М.А. Вашукова², И.П. Федуняк^{2,3}, В.Б. Мусатов^{2,4}, В.А. Капацына²

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Experience with the use of recombinant humanized monoclonal antibodies to the human receptor for interleukin-6 in patients with COVID-19

D.A. Gusev^{1,2}, M.A. Vashukova², I.P. Feduniak^{2,3}, V.B. Musatov^{2,4}, V.A. Kapatsyna²

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала поистине глобальным вызовом для всего человечества, и, прежде всего, для системы здравоохранения. Среди её важнейших аспектов, требующих тщательного анализа, клинико-лабораторные особенности течения заболевания, позволяющие определить подходы к патогенетической терапии при тяжелых формах заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт больных (n=31) COVID-19 тяжелого течения, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в марте – мае 2020 г. Оценена клинико-лабораторная характеристика, включая уровень ферритина, С-реактивного белка, D-димера, интерлейкина-6, в зависимости от тяжести заболевания. Определены критерии назначения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (МНН – тоцилизумаб) у пациентов с тяжелым течением заболевания и его эффективность.

Результаты. При лечении тяжелых пациентов с COVID-19 необходимо тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая может опережать изменения в лабораторных показателях. Введение тоцилизумаба приводит к быстрому регрессу общеинфекционной симптоматики, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности и, как следствие, уменьшению длительности госпитализации. Крайне важно своевременное упреждающее введение препарата в период нарастания «цитокинового шторма». Время оптимального назначения тоцилизумаба начинается с 8–9-го дня от начала заболевания, до перевода пациента на ИВЛ.

Ключевые слова: COVID-19, генерализация вирусной инфекции, иммунопатологические механизмы, лечение, тоцилизумаб.

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) has become a truly global challenge for all of humanity, and, above all, for the healthcare system. Among its most important aspects requiring careful analysis are the clinical and laboratory features of the course of the disease, which make it possible to determine approaches to pathogenetic therapy in severe forms of the disease. Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of patients (n = 31) of severe COVID-19 patients who were hospitalized in St. Petersburg City Clinical Hospital for Infectious Diseases named after S.P. Botkin "in March – May 2020. Clinical and laboratory characteristics were evaluated, including the level of ferritin, C-reactive protein, D-dimer, interleukin-6, depending on the severity of the disease. The criteria for the appointment of a recombinant humanized monoclonal antibody to the human receptor for interleukin-6 (INN – tocilizumab) in patients with a severe course of the disease and its effectiveness are determined. Results. In the treatment of severe patients with COVID-19, it is necessary to carefully evaluate the clinical picture of the course of the disease, which may be ahead of changes in laboratory parameters. The introduction of tocilizumab leads to a rapid regression of general infectious symptoms, subjective and objective manifestations of respiratory failure and, as a consequence, a decrease in the duration of hospitalization. It is extremely important that the drug is administered in a timely manner during the rise of the "cytokine storm". The time for optimal administration of tocilizumab begins from 8-9 days from the onset of the disease, until the patient is transferred to mechanical ventilation.

Key words: COVID-19, generalization of viral infection, immunopathological mechanisms, treatment, tocilizumab.

Введение

В последние месяцы человечество столкнулось с инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека (SARS-CoV-2), характеризующейся разнообразными клиническими проявлениями заболевания, отсутствием этиотропной терапии, значимым ухудшением течения сопутствующей соматической патологии, довольно высокой летальностью, которая, по данным разных исследований, колеблется в широких пределах (от 0,5 до 15%) [1].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, семейства *Coronaviridae*, линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV) [2].

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARSCoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [2].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени эпителия верхних дыхательных путей, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии [3]. Также обсуждается роль CD147 в проникновении SARS-CoV-2 в клетки [4]. При COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ACE2 [6]. Есть данные о возможности поражения почек, центральной нервной системы, сосудов эндотелия [6].

Основным патогенетическим механизмом COVID-19, приводящим к смерти пациента, является тяжелая дыхательная недостаточность, проявляющаяся в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Если в начале изучения заболевания большое значение придавалось искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в интенсивном режиме, по аналогии с тяжелым гриппом (H1N1), то в настоящий момент многие специалисты признают значительно меньшую эффективность проведения ИВЛ, что уже повлияло на изменение тактики ведения данной категории пациентов [7, 8].

Высказываются предположения о возможном значении генерализации коронавирусной инфекции (септическая форма) и, как следствие, повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови [9, 10]. Важное значение при этом придается поражению

эндотелия сосудов и повышенному тромбообразованию [11,12]. В ряде работ указывается ведущая патогенетическая роль аутоиммунных механизмов [13].

Выраженные проявления общеинфекционной интоксикации у пациентов с COVID-19 обусловлены развитием системной воспалительной реакции («цитокиновый шторм») с высвобождением провоспалительных цитокинов, при этом основное внимание уделяется интерлейкину-6 (IL-6). Во многих исследованиях было зафиксировано повышение уровня IL-6 у пациентов с COVID-19. Установлено, что более высокий уровень IL-6 отмечается у пациентов с более тяжелым (осложненным) течением заболевания. При сравнении уровней IL-6 у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 показано, что у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой формами заболевания уровень IL-6 в сыворотке крови почти в три раза выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением заболевания. Также описано улучшение состояния легочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов при снижении уровня IL-6 [14]. При оценке факторов риска развития ОРДС и смерти пациенты с ОРДС имели значительно более высокие уровни IL-6 [15]. Кроме того, показана связь между уровнем повышения IL-6 и частотой смертей среди пациентов с COVID-19 [16].

Ранее также было установлено, что «цитокиновый шторм» является основным фактором тяжелого течения при SARS-CoV и MERS-CoV, а повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови коррелирует с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС и неблагоприятными клиническими исходами. Повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), экспрессия которого стимулируется IL-6, также является биомаркером тяжелой коронарусной инфекции [15].

Важное значение придается отсутствию этиотропной и патогенетической терапии с доказанной эффективностью [13]. Несмотря на большое количество проводимых клинических исследований лекарственной терапии COVID-19, в настоящее время безусловное эффективное действие ни одного из них не доказано. Среди препаратов, рекомендованных к использованию методическими рекомендациями Минздрава РФ, присутствуют бустированные ингибиторы протеазы ВИЧ, ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа, препараты интерферона, противовирусные средства, антиковидная плазма и антицитокиновые препараты [1, 13]. Эффективность последних обосновывается иммуносупрессивным механизмом действия в рамках иммунопатологической концепции патогенеза новой коронарусной инфекции. Обсуждается применение глюкокортикостероидов за счет их способности блоки-

ровать широкий спектр «медиаторов воспаления» [7, 17].

Учитывая ведущую роль «цитокинового шторма» в патогенезе тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, представляется важным оценить клинико-лабораторные параметры развития этого патологического механизма, а также определить критерии своевременного назначения и эффективности противовоспалительной терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

Цель исследования — проанализировать эффективность применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 в патогенетической терапии больных с тяжелым течением COVID-19 и определить критерии своевременного его назначения.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ 31 медицинской карты больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина» в марте — мае 2020 г. с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19». Диагноз подтвержден обнаружением РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки методом ПЦР. У всех пациентов по результатам компьютерной томографии установлена двусторонняя полисегментарная пневмония, степень поражения легких оценивалась на основании Методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ. В ходе работы проводилась оценка клинической симптоматики, а также лабораторная диагностика путем проведения общеклинического исследования крови, оценки ряда биохимических показателей (аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза, С-реактивный белок, ферритин, D-димер) и уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. Все показатели изучались в динамике инфекционного процесса.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. При сравнении выборок использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Для оценки корреляционных зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Вилкоксона. Для описания относительного риска рассчитывали отношение шансов (OR), с расчетом доверительного интервала (95% CI). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В анализ включены результаты обследования и лечения 31 пациента с COVID-19, из которых — 23 мужчины и 8 женщин (65,2 и 34,8% соответственно).

Средний возраст больных составил $57,8 \pm 1,8$ лет (мужчины — $55,6 \pm 2,3$ лет, женщины — $65,2 \pm 2,6$ года). Большинство пациентов (21 человек, 65%) имели различные сопутствующие заболевания и их сочетания (гипертоническая болезнь — 45% случаев, ишемическая болезнь сердца — 35%, инсулиннезависимый сахарный диабет — 12%, ожирение 2 степени — 25%, ожирение 3 степени — 5%, ревматоидный артрит вне обострения — 5%, псориаз вне обострения — 5%).

Степень тяжести болезни у всех пациентов определялась как тяжелая, из них 9 пациентов (29%) находились в крайне тяжелом состоянии и были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, 7 человек из которых в связи с дыхательной недостаточностью находились на искусственной вентиляции легких.

Все пациенты госпитализированы в стационар на 1-й неделе заболевания (в среднем на $6,1 \pm 0,5$ день от начала заболевания). Клиническая симптоматика представлена в таблице 1. У всех пациентов была лихорадка и слабость, 80,6% пациентов жаловались на кашель.

Таблица 1

Клинические симптомы у госпитализированных пациентов с COVID-19

№ п/п	Жалобы	Абсолютное количество	%
1	Температура до 38°C	8	38,7
2	Температура выше 38°C	19	61,3
3	Кашель	25	80,6
4	Боль в груди	16	51,6
5	Слабость	31	100
6	Аносмия	3	9,7
7	Одышка	16	51,6

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография легких. Степень поражения легких при первичном исследовании оценивалась как умеренная (КТ-2 — более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» и менее 5 см по максимальному диаметру) у 3 пациентов (9,7%), средне-тяжелая (КТ-3 — уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с участками консолидации) у 25 пациентов (80,6%), тяжелая (КТ-4 — диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями) у 3 пациентов (9,7%).

Все больные получали этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 6 от 28.04.2020 г.

В соответствии с данными методическим рекомендациями всем пациентам по клиническим показаниям был назначен препарат рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (МНН — тоцилизумаб) в схеме патогенетической терапии для упреждения развития «синдрома высвобождения цитокинов».

Препарат вводился всем пациентам на $10,4 \pm 0,5$ день от начала заболевания, $4,3 \pm 0,4$ день в стационаре. Достоверных различий по срокам введения в группах пациентов, получавших препарат на отделении и в условиях реанимации, выявлено не было ($10,8 \pm 0,7$ и $9,4 \pm 0,4$ дни заболевания соответственно, $p > 0,05$). У 27 пациентов (87%) тоцилизумаб вводился однократно в дозе 400 мг внутривенно, у 4 пациентов (в 13% случаев) — двукратно в дозе 400 мг внутривенно с интервалом в 12–24 ч. Назначение препарата осуществлялось по решению врачебной комиссии больницы при обязательном получении добровольного информированного согласия пациента. Показаниями для назначения препарата тоцилизумаб являлись нарастание интоксикационного синдрома, прогрессирующее увеличение уровня СРБ, лихорадка $> 38^\circ \text{C}$, резистентная к нестероидным противовоспалительным препаратам, нарастающая лимфопения, уровень ИЛ-6 > 10 пк/мл, нарастание уровня ферритина крови, увеличение уровня D-димера. У всех пациентов перед введением проводилось обследование для исключения противопоказаний для введения тоцилизумаба (наличие сепсиса, активного вирусного гепатита В, нейтропении, тромбоцитопении), пациенты не получали иммуносупрессивную терапию. Сатурация перед введением препарата тоцилизумаб составила $94,0 \pm 1,5\%$.

У всех пациентов наблюдалась абсолютная лимфопения ($0,77 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$) с тенденцией к нормализации после введения препарата, повышение уровней СРБ ($172,31 \pm 19,79$ мг/л), ферритина ($1576,27 \pm 130,96$ мкг/л), D-димера ($1,13 \pm 0,12$ мкг/мл), ИЛ-6 ($85,27 \pm 26,31$ пг/мл). Показано достоверное повышение уровня ферритина у пациентов в крайне тяжелом состоянии по сравнению с тяжелыми пациентами ($1576,27 \pm 297,55$ и $736,71 \pm 118,48$ мкг/л соответственно, $p \leq 0,05$) до введения препарата тоцилизумаб.

У пациентов в крайне тяжелом состоянии по сравнению с тяжелыми пациентами определялось повышение уровней АЛТ ($63,75 \pm 15,36$ и $33,25 \pm 4,93$ ед/л соответственно, $p \leq 0,05$).

Динамика лабораторных данных пациентов на фоне введения тоцилизумаба представлена в таблице 2. На 1–2-е сутки после введения препарата тоцилизумаб, наряду с нормализацией клинического состояния, не было достигнуто нормализации лабораторных показателей. Напротив, было отмечено увеличение уровней ИЛ-6 по сравнению с исходными цифрами ($85,27 \pm 26,31$ и $266,53 \pm 60,90$ пг/мл, $p \leq 0,05$).

На 3–4-е сутки после введения препарата тоцилизумаб отмечалось достоверное снижение уровня СРБ до $72,85 \pm 11,57$ ед/л ($p \leq 0,05$) и повышение уровня тромбоцитов до $268,43 \pm 25,05 \times 10^3/\text{л}$ ($p \leq 0,05$). Уровни ферритина, ИЛ-6 оставались повышенными с тенденцией к снижению.

После введения препарата тоцилизумаб наблюдался отчетливый клинический эффект в виде снижения температуры тела до нормальных цифр у всех пациентов. Стойкая нормализация температуры регистрировалась спустя 2 ч у 27 пациента (87%), через 8–12 ч у 4 пациентов (13%). У всех 22 пациентов, находящихся в тяжелом состоянии,

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в динамике (до введения препарата тоцилизумаб, на 1–2-й дни и на 3–4-й дни после введения)

Показатель	Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($10^3/\text{л}$)	АЛТ (ед/л)	СРБ (мг/л)	Ферритин (мкг/л)	D-димер (мкг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)
Среднее значение до начала введения	$7,77 \pm 0,8$	$0,77 \pm 0,08$	$171,86 \pm 13,48$	$63,75 \pm 6,01$	$172,31 \pm 19,79$	$1576,27 \pm 130,96$	$1,13 \pm 0,12$	$85,27 \pm 26,31$
Среднее значение на 1–2-й дни после введения	$6,47 \pm 0,84$	$0,84 \pm 0,12$	$256,29 \pm 29,06$	$83,92 \pm 17,17$	$189,51 \pm 29,12$	$1371,31 \pm 176,81$	$1,35 \pm 0,33$	$266,53 \pm 60,90^*$
Среднее значение на 3–4-й дни после введения	$8,36 \pm 0,81$	$1,13 \pm 0,13$	$268,43 \pm 25,05^{**}$	$70,85 \pm 18,45$	$72,85 \pm 11,57^{**}$	$1150,03 \pm 118,75$	$1,43 \pm 0,27^{**}$	$215,73 \pm 48,77^{**}$

*Статистическая значимость групповых различий $p \leq 0,05$ (до введения препарата и на 1–2-й день после введения).

**Статистическая значимость групповых различий $p \leq 0,05$ (до введения препарата и на 3–4-й день после введения).

показано клиническое улучшение в виде субъективного уменьшения слабости, одышки. Однако у 4 пациентов через 12–24 ч был зарегистрирован подъем температуры до фебрильных цифр, что потребовало повторного введения препарата.

При оценке влияния повторного введения препарата тоцилизумаб и частоты перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких не было выявлено снижения рисков перевода на ИВЛ и статистической значимости между однократным и двукратным введением препарата [OR 0,23, 95%CI: 0,03–2,03].

Сатурация после введения препарата тоцилизумаб на 1-е сутки составила $94,8 \pm 1,6\%$, на 3-и сутки — $96,7 \pm 1,3\%$, что указывало на прогрессирующее улучшение газообмена в легких.

Шансы на перевод в реанимацию у пациентов, которым вводился тоцилизумаб на поздних сроках заболевания (более 10 дней от момента заболевания), были в 1,1 раза выше, наблюдаемая зависимость является статистически не значимой [95%CI: 0,21–5,88]. Необходимо продолжить данное наблюдение на большем числе случаев.

Сроки госпитализации составили $23,0 \pm 1,9$ суток у пациентов в крайне тяжелом состоянии и $14,2 \pm 1,2$ суток у пациентов в тяжелом состоянии.

Заключение

При лечении тяжелых пациентов с COVID-19 необходимо тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая может опережать изменение лабораторных показателей. Стоит рассматривать каждого пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19 и пневмонией как возможного кандидата на введение тоцилизумаба, поэтому с первого дня нахождения в стационаре необходимо исключать противопоказания для введения препарата, обследовать на вирусные гепатиты и вести динамический лабораторный контроль.

Крайне важно своевременное упреждающее введение препарата во время нарастания «цитокинового шторма». Период оптимального назначения тоцилизумаба начинается с 8–9-го дня от начала заболевания до перевода пациента на ИВЛ.

Введение тоцилизумаба приводит к регрессу общеинфекционной симптоматики, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности, а также уменьшению длительности госпитализации.

Литература

1. Пшеничная, Н.Ю. COVID-19 — Новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы — 2020. — №1. — С. 6–13
2. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor

of Wuhan 2019-n-Cov. bioRxiv. 2020 Jan 28. Available from: <http://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>

3. Amdahl M. Covid-19: Debunking the Hemoglobin Story Available from: <https://medium.com/@amdahl/covid-19-debunking-the-hemoglobin-story-ce27773d1096>

4. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Heme Metabolism. Available from: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>

5. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 Gastroenterology. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>

6. Hua S., Ming Y., Cheng W. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney International. 2020 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>

7. Xie Z., Lin Y., Chen Y. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1). J. Biomed. Sc. 2019;(26)84

8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020)». — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. — 165 с.

9. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Annals.org. published. 2020;(0):5 Available from: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>

10. Varga S., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet Published online. 2020 Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

11. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. Autoimmunity reviews article in press. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>

12. Цинзерлинг В. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 2, № 2. — С. 5–11.

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)». — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. — 157 с.

14. Lui T., Zhang J., Yang Y., et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. medRxiv. 2020. Available from: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>

15. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. JAMA. Intern Med. 2020.

16. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, china. Intensive Care Med. 2020

17. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Kiang B.M., Liang Z.A., Ni Y.N. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis Available from: ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2395-8

References

1. Pshenichnaya N.YU. COVID-19 — Novaya global'naya ugroza chelovechestvu / N.YU. Pshenichnaya, E.I. Veselova, D.A. Semenova. S.S. Ivanova, A.S. Zhuravlev // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy — 2020. — №1. — С. 6-13.

2. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-n-Cov. bioRxiv. 2020 Jan 28. Available from: <http://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
3. Amdahl M. Covid-19: Debunking the Hemoglobin Story Available from: <https://medium.com/@amdahl/covid-19-debunking-the-hemoglobin-story-ce27773d1096>
4. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Heme Metabolism. Available from: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>
5. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 Gastroenterology. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
6. Hua S., Ming Y., Cheng W. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney International. 2020 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
7. Xie Z., Lin Y., Chen Y. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1). J. Biomed. Sc. 2019;(26)84
8. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020)» // Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. — 165 s.
9. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Annals org. published. 2020;(0):5 Available from: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
10. Varga S., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19. The Lancet Pulished online. 2020 Available from: [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.106/S0140-6736(20)30937-5)
11. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. Autoimmunity reviews article in press. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
12. Cinzerling V. A. Voprosy patomorfogeneza novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / V.A. Cinzerling, M.A. Vashukova, M.V. Vasil'eva, A.N. Isakov i dr. // Zhurnal infektologii. — 2020. — T.2. — S.5-11
13. Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020)» // Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. — 157 s.
14. Lui T., Zhang J., Yang Y., et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. medRxiv. 2020. Available from: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
15. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. JAMA. Intern Med. 2020.
16. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, china. Intensive Care Med. 2020
17. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Kiang B.M., Liang Z.A., Ni Y.N. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis Available from: ccforun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2395-8

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: mavashukova@yahoo.com

Федуняк Иван Павлович — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н., тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: gib30f@mail.ru

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, к.м.н., e-mail: doctormusatov@gmail.com

Капачина Владимир Александрович — заведующий 6-м инфекционным отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: ingashi@mail.ru