



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

А.И. Болгова^{1,2}, Л.А. Ащина¹, Н.И. Баранова¹, О.Н. Лесина¹

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

² Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Пенза, Россия.

A clinical case of extremely severe COVID-19 with a favourable outcome

A.I. Bolgova^{1,2}, L.A. Aschina¹, N.I. Baranova¹, O.N. Lesina¹

¹ Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia

² Penza Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia

Резюме

COVID-19 — это инфекционное заболевание, которое может протекать от носительства и легких симптомов острой респираторной вирусной инфекции до двусторонней пневмонии, тяжелой дыхательной недостаточности, развития острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, сепсиса и шока. Одним из предикторов тяжелого течения инфекции являются пожилой возраст и сопутствующие заболевания. В работе рассмотрен клинический случай COVID-19 пациентки С., 86 лет, которая поступила в стационар, в отделение реанимации и интенсивной терапии на 10-й день заболевания, в крайне тяжелом состоянии. Был установлен диагноз двусторонней полисегментарной пневмонии с 70 % поражением легких, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В дополнение к противовирусной терапии ремдесивиром и симптоматической была применена патогенетическая терапия препаратом тоцилизумаб. При поступлении у пациентки наблюдались лейкопения, тромбоцитопения, повышенные значения СОЭ, мочевины, значительное повышение маркеров воспаления СРБ и Д-димера, а также pCO_2 . Во время лечения в стационаре наблюдалась положительная динамика состояния и лабораторных показателей. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии, все лабораторные показатели нормализовались, за исключением незначительного повышения уровня СРБ и pCO_2 . Несмотря на возраст пациента и тяжесть течения COVID-19, комплексное применение препаратов с разнонаправленным действием, в том числе тоцилизумаба, может способствовать улучшению исхода заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, клинический случай, тяжесть заболевания, исход, тоцилизумаб.

Abstract

COVID-19 is an infectious disease that can progress from carrier and mild symptoms of acute respiratory infections to bilateral pneumonia, severe respiratory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiorgan failure, sepsis and shock. One of the predictors of severe course of infection is advanced age and comorbidities. In this work we considered a clinical case of COVID-19 patient S., 86 years old, who was admitted to the hospital, to the intensive care unit on the 10th day of the disease, in an extremely severe condition. A diagnosis of bilateral polisegmental pneumonia with 70 % lung involvement caused by SARS-CoV-2 virus was made. In addition to antiviral therapy with remdesivir and symptomatic therapy, pathogenetic therapy with tocilizumab was applied. On admission, the patient had leukopenia, thrombocytopenia, elevated values of COE, urea, significant elevation of inflammatory markers CRP and D-dimer, as well as pCO_2 . During inpatient treatment, positive dynamics of the condition and laboratory parameters were observed. The patient was discharged in satisfactory condition, all laboratory parameters were normalised, except for a slight increase in CRP and pCO_2 levels. Despite the age of the patient and the severity of COVID-19 course, the combined use of drugs with multidirectional action, including tocilizumab, may improve the outcome of the disease.

Key words: COVID-19; clinical case; disease severity; outcome, tocilizumab.

Введение

В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19. Исходы COVID-19 варьируют от бессимптомного течения

до госпитализации в отделение интенсивной терапии и смерти [1]. Многочисленные исследования были направлены на выявление возможных факторов риска тяжелого исхода заболевания.

При этом изучались демографические факторы, и было установлено, что пожилой возраст является наиболее сильным предиктором тяжелого течения [2]. Кроме того, выявлены симптомы, связанные с тяжелым течением заболевания, которые включают одышку, лихорадку, кашель, усталость и сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, хронические респираторные заболевания, диабет, цереброваскулярные заболевания и хроническую почечную недостаточность [3]. Тяжелым осложнением данного заболевания является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который встречается у 15,6% пациентов с тяжелой пневмонией [4]. Известно, что инфекция SARS-CoV-2 в тяжелых случаях вызывает чрезмерный иммунный ответ, известный как цитокиновый шторм. Цитокиновый шторм — это потенциально смертельное иммунное осложнение инфекционного заболевания, характеризующееся активацией иммунных клеток на высоком уровне и избыточной продукцией воспалительных цитокинов и медиаторов [5]. Считается, что синдром высвобождения цитокинов является основной причиной тяжести заболевания и смерти у пациентов с COVID-19 и связан с высоким уровнем циркулирующих цитокинов, тяжелой лимфопенией, тромбозом и массивной инфильтрацией мононуклеарных клеток во многих органах [6, 7]. Биомаркеры, предсказывающие тяжелое течение COVID-19, включают различные маркеры воспаления и реакции острой фазы, такие как СРБ, интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин, ЛДГ, уровень лейкоцитов, лимфопения и др. Также было обнаружено, что уровень D-димера как маркера свертывания крови и тромбоза был повышен у невыживших пациентов [3, 8]. Поэтому в терапевтических схемах врачи по показаниям, помимо этиотропного и симптоматического лечения, применяют препараты патогенетической направленности. Одним из таких препаратов является препарат тоцилизумаб, который представляет рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Эффективность данного препарата у пациентов с COVID-19 может быть объяснена блокированием ИЛ-6-ассоциированного воспалительного ответа организма и связанного с ним высвобождения цитокинов [9]. Анализ летальности от COVID-19 показал высокий процент умерших среди больных пожилого (60–79 лет — 53,4%) и старческого (80–96 лет — 30,2%) возрастов [10]. Несмотря на это, в практике имеются клинические случаи тяжелой формы COVID-19, которые заканчиваются выздоровлением.

Клинический случай

Пациентка С., 86 лет поступила в Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи 15.03.2022 с жалобами (со слов родственников) на слабость, одышку, сухой кашель, спутанность сознания. Из анамнеза известно, что пациентка заболела 05.03.2022, когда повысилась температура тела до 38,5°C, появились слабость и боль в горле. Был вызван участковый терапевт, им же назначены умифеновир («Арбидол») по 200 мг 4 раза в день, интерферон альфа-2b («Гриппферон») в нос по 3 впрыска в каждый носовой ход 5 раз в день, парацетамол при температуре тела выше 38°C, обильное теплое питье, полоскание ротоглотки ромашкой и фурацилином. В последующие 4 дня состояние пациентки было без улучшения — нарастала слабость, сохранялась фебрильная температура тела, появился сухой навязчивый кашель. На 6-е сутки заболевания (10.03.2022) был повторно вызван участковый терапевт, к лечению добавлен азитромицин по 500 мг перорально 1 раз в день. Далее 15.03.2022 (на 10-е сутки заболевания) с утра родственники заметили, что пациентка С. стала заторможенная, вялая, адинамичная, наблюдалась одышка и тахипноэ. Была вызвана скорая медицинская помощь, пациентка доставлена в приемное отделение Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи. При поступлении состояние было оценено как крайне тяжелое с подозрением на COVID-19. Сознание находилось на уровне оглушения. Элементарные команды пациентка не выполняла, в пространстве и времени не ориентировалась, отвечала односложно. Наблюдалась цианотичная окраска кожных покровов, тургор тканей был снижен. В зеве была отмечена умеренная гиперемия, миндалины обычного размера, налетов не было. Аускультативно дыхание было ослаблено по всем полям, хрипы не выслушивались. Сатурация кислорода в крови не превышала 66%, при подаче увлажненного кислорода 20 л/мин сатурация повысилась лишь до 81%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается. Стул, диурез, со слов родственников, не нарушены. Пациентка сразу же госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где была переведена на ИВЛ. Обследование больной было проведено согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 от 22.02.2022. Ввиду тяжести состояния пациентке была выполнена рентгенография органов грудной клетки и установлен диагноз двусторонней полисегментарной пневмонии с 70% поражением легких. Для подтверждения этиологического диагноза проведено исследование мазка из зева и носа на выявление РНК SARS-CoV-2

методом ПЦР, который оказался положительным. Забор крови у пациентки С. для проведения лабораторных исследований осуществлялся на 1-е, 3-и, 10-е сутки пребывания в стационаре и в день выписки. Были проведены: общий анализ крови (были важны показатели лейкоцитов и тромбоцитов), СОЭ, биохимический анализ крови (показатели белка, альбумина, мочевины, СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера), а также анализ коагулограммы (протромбин, АЧТВ, МНО).

При госпитализации в стационар было назначено следующее лечение: противовирусная терапия (ремдесивир 200 мг в/в капельно в 1 день, со 2-го дня по 100 мг в/в капельно); патогенетическая терапия (тоцилизумаб 400 мг в/в капельно); антикоагулянтная терапия (гепарин по 2,5 ЕД 4 раза в день); антибактериальная терапия (цефтриаксон по 1 г 2 раза в день); противовоспалительная терапия (метилпреднизолон 500 мг в/в капельно); отхаркивающее средство ацетилцистеин («АЦЦ 600 ЛОНГ»); антиоксидантная терапия — цитофлавин 10 мл на 100 мл 0,9% NaCl в/в капельно); жаропонижающие (парацетамол 500 мг). Пациентка находилась в ОРИТ с 15.03.2022 по 25.03.2022 и была выписана в удовлетворительном состоянии 05.04.2022.

В таблице отражены показатели лабораторного обследования пациентки С. Как видно из полученных результатов, на 1-е сутки пребывания в стационаре у пациентки наблюдались лейкопения, тромбоцитопения, СОЭ была выше нормальных значений, общий белок и альбумин были ниже референсных значений, мочевины была повышена, СРБ превышал верхнюю границу нормы практически в 74 раза, Д-димер превышал нормальные значения в 2,5 раза, pCO_2 был выше нормы.

На 3-и сутки терапии уже видна положительная динамика по лабораторным показателям. Лейкопения еще сохранялась, но уровень тромбоцитов нормализовался, наблюдалось снижение СОЭ практически до верхней границы нормы, уровни белка и альбумина были в пределах нормальных значений, мочевины также заметно снизилась и приблизилась к значениям верхней границы нормы, уровень СРБ снизился практически в 2 раза, но был выше нормальных значений, Д-димер также снизился, но оставался выше референсных значений, pCO_2 оставался выше нормы.

На 10-е сутки лечения в стационаре уровень лейкоцитов нормализовался и был в пределах нормальных значений, СОЭ снизилась и стала в пределах референсных значений, мочевины была незначительно повышена, уровень СРБ дополнительно снизился в 4,7 раза, но оставался выше нормы, также наблюдалось снижение уровня Д-димера, однако его уровень еще превышал нормальные значения, уровень pCO_2 оставался выше нормы.

При выписке пациентки С. из стационара уровень лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, белка, альбумина, мочевины, ферритина, ЛДГ, Д-димера, протромбина, АЧТВ, pO_2 был в пределах референсных значений, уровень СРБ также заметно снизился, но незначительно превышал нормальные значения, уровень pCO_2 также оставался выше нормы.

Обсуждение

В настоящее время выделены группы риска по возникновению осложнений COVID-19. У лиц пожилого возраста, имеющих в анамнезе сопутствующие заболевания, чаще развивается тяжелое те-

Таблица

Показатели лабораторного обследования пациентки с COVID-19 в динамике

Показатели	1-е сутки	3-и сутки	10-е сутки	Выписка	Нормы
Лейкоциты, $10^9/л$	3,3	2,1	5,6	7,9	4 – 9
Тромбоциты, $10^9/л$	110	142	203	201	180 – 320
СОЭ, мм/ч	45	33	11	8	0 – 30
Белок, г/л	58,8	66	65,2	63	64 – 83
Альбумин, г/л	33,3	36,3	35,2	33	34 – 53
СРБ, мг/л	369,3	189,0	40,0	11,2	0 – 5
Мочевина, ммоль/л	14,4	9,1	8,9	7,7	2,5 – 8,3
Ферритин, мкг/л	23,2	18,3	13	11,5	10 – 150
ЛДГ, МЕ/л	101	98	83	78	0 – 247
Д-димер, нг/мл	1120	950	770	220	Менее 443
Протромбин, %	88	85	82	78	70 – 120
АЧТВ, с	31,1	28,2	27,1	27,4	27 – 41,4
МНО, у.е.	1,2	1,1	0,9	0,8	0,8 – 1,2
pO_2 , мм рт. ст.	98,2	96,3	98,9	97,4	90 – 100
pCO_2 , мм рт. ст.	55,4	59,6	62,2	69,9	37 – 41

чение заболевания, с возможными осложнениями [11]. При этом характерны дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, гиперактивный иммунный ответ, сопровождающийся чрезмерной стимуляцией лимфоцитов с последующей лимфопенией и повышенной активацией макрофагов с высоким выбросом интерлейкина ИЛ-6, вызывающим развитие цитокинового шторма и системного воспаления [12, 13].

На примере изучаемого клинического случая было доказано, что в тяжелых случаях, помимо противовирусной и антибактериальной терапии, показано применение патогенетического лечения. Результаты исследования показали, что тоцилизумаб является эффективным средством лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 с гипоксемией и признаками воспаления (СРБ ≥ 75 мг/л) [9]. При лечении тоцилизумабом отмечено значительное снижение потребности в респираторной поддержке и уровня маркеров воспаления (СРБ и нейтрофилов) у всех пациентов, при этом при введении препарата на ранней воспалительной стадии до 15 дней от начала заболевания было отмечено снижение летальности от COVID-19 у лиц с тяжелым течением заболевания [14].

В данном клиническом случае рассмотрена пациентка, 86 лет, с диагнозом двусторонней полисегментарной пневмонии с 70% поражением легких, вызванном вирусом SARS-CoV-2, 10 дней от момента заболевания, основные лабораторные показатели были изменены, наблюдалось значительное повышение маркеров воспаления Д-димера и СРБ, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 пневмонии, препарат тоцилизумаб был показан к применению. На протяжении терапии у пациентки С. наблюдалась положительная динамика клинического состояния и лабораторных показателей, которые пришли практически к нормальным значениям к моменту выписки. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Как и любой лекарственный препарат, тоцилизумаб имеет ряд побочных эффектов, а также может вызвать осложнения, связанные с его применением, поэтому очень важным является отбор пациентов, у которых он будет эффективен и безопасен. По данным одного из исследований, было показано, что у пациентов в тяжелом состоянии, находящихся на ИВЛ, применение тоцилизумаба не привело к снижению летальности [15]. Другие исследования свидетельствуют о более высокой эффективности тоцилизумаба, если препарат назначается в ранние сроки заболевания. Так, отмечалось снижение числа летальных исходов при применении тоцилизумаба в течение первых 2 дней от поступления в отделение реанимации

и интенсивной терапии [16]. Однако Moiseev S. et al. не выявили различий в эффективности раннего и позднего назначения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 [17]. В работе Авдошиной Д.Д. и др. (2020 г.) на примере клинического случая пациентки, которая имела двустороннюю полисегментарную пневмонию и подтвержденный диагноз COVID-19, была показана высокая эффективность применения тоцилизумаба на 15-й день заболевания на фоне малоэффективного лечения противовирусными и антибактериальными препаратами. В результате у пациентки, у которой развилась тяжелая степень заболевания (КТ-3), было отмечено значительное снижение уровня СРБ, нормализация уровня лейкоцитов, а также повышение сатурации при дыхании атмосферным воздухом до 96% и улучшение общего самочувствия [18].

В целом, данные научных исследований свидетельствуют об эффективности применения тоцилизумаба в снижении летальности и улучшении исходов COVID-19 [19].

Заключение

Представленный в работе клинический случай свидетельствует о том, что, несмотря на возраст пациента и тяжесть течения COVID-19, комплексное применение препаратов с разнонаправленным действием, в том числе тоцилизумаба, может способствовать улучшению исхода заболевания.

Литература

1. Попов, В.В. Опыт применения тоцилизумаба для лечения цитокинового шторма у пациента с тяжелым течением вирусной пневмонии вызванной SARS-CoV-2 (Клиническое наблюдение) / В.В. Попов [и др.] // Health, Food & Biotechnology. — 2020. Т. 2, № 2. — С.12–21.
2. Starke K.R., Reissig D., Petereit-Haack G., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Global Health* 2021; 6(12): e006434.
3. Щербак, С.Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С.Г. Щербак [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2022. — Т. 4, № 1. — С.14–36.
4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708-1720.
5. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 250-256.
6. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (6): 355-362.
7. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033-1034.
8. Nemec H.M., Ferenczy A., Christie B.D., et al. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg*. 2022; 88(9): 2115-2118.
9. Таубэ А. А. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19 / А.А. Таубэ [и др.] //

Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. — Т. 8, №3. — С.160-162.

10. Иванис, В.А. Анализ летальных исходов от COVID-19 в Приморском крае. / В.А. Иванис [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2023. — № 2. — С. 54–59.

11. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475-481.

12. Зарянова, Е.А. Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких / Е.А. Зарянова [и др.] // Пульмонология. — 2022. — Т. 32, № 4. — С. — 616–625.

13. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии / Т.В. Клыпа [и др.] // Предикторы тяжелого течения. Клиническая практика. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 6–20.

14. Durán-Méndez A., Aguilar-Arroyo A.D., Vivanco-Gómez E. et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 19728. DOI: 10.1038/s41598-021-99291-z.

15. Fisher M.J., Raymundo L.A.M., Monteforte M. et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; 103: 536–539.

16. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181: 41-51.

17. Moiseev S., Avdeev S., Tao E. et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): e3.

18. Авдошина, Д.Д. Тоцилизумаб в лечении системной воспалительной реакции у пациента с COVID-19 (Клинический случай) / Д.Д. Авдошина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 90–93.

19. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (16): 1491–1502.

References

1. Popov V.V., Ovechkin V.S., Osokin G.Y., et al. Experience with tocilizumab for the treatment of cytokine storm in a patient with severe course of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 (Clinical observation). *Health, Food & Biotechnology.* 2020; 2(2): 12-21 (in Russian).

2. Starke K.R., Reissig D., Petereit-Haack G., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Global Health* 2021; 6(12): e006434.

3. Scherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D. Risk factors for the severe course and lethal outcome of COVID-19. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehab.* 2022; 4(1):14-36 (in Russian).

4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-1720.

5. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1): 250-256.

6. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (6): 355-362.

7. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-1034.

8. Nemec H.M., Ferenczy A., Christie B.D., et al. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg.* 2022; 88(9): 2115-2118.

9. Taube A.A., Kazakov A.S., Darmostukova M.A., et al. Safety of remdesivir and tocilizumab in the treatment of COVID-19. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020; 8(3):160-162 (in Russian).

10. Ivanis V.A., Popov A.F., Kraskina V.A. Analysis of COVID-19 fatal outcomes in the Primorsky territory. *Pacific Medical Journal.* 2023; 2:54-59 (in Russian).

11. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475-481.

12. Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V. Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology.* 2022; 32 (4): 616-625 (in Russian).

13. Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel I.A., et al. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Predictors of severe course. Clinical Practice.* 2020; 11 (2): 6-20 (in Russian).

14. Durán-Méndez A., Aguilar-Arroyo A.D., Vivanco-Gómez E. et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 19728.

15. Fisher M.J., Raymundo L.A.M., Monteforte M. et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; 103: 536–539.

16. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181: 41-51.

17. Moiseev S., Avdeev S., Tao E. et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): e3.

18. Avdoshina D.D., Dyachkov A.G., Gusev D.A. Tocilizumab in the treatment of systemic inflammatory response in a patient with COVID-19 (Clinical case). *Journal of Infectology.* 2020; 12 (3): 90-93 (in Russian).

19. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (16): 1491–1502.

Авторский коллектив:

Болгова Александра Игоревна — аспирант кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; заведующий инфекционным отделением Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи; тел.: 8(8412)32-45-66, + 7-937-913-33-13, e-mail: albolgova@mail.ru

Ащина Людмила Андреевна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н.; тел.: 8(8412)43-43-57, + 7-937-400-48-20, e-mail: pushino2008@yandex.ru.

Баранова Надежда Ивановна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.б.н., профессор; тел.: 8(8412)43-43-57, + 7-937-408-16-90, e-mail: cnil@piuv.ru

Лесина Ольга Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел.: + 7-964-874-50-87, e-mail: olesinasampe@mail.ru