

**Сравнительная эффективность
и безопасность применения
препаратов моноклональных
антител к ИЛ-6 у пациентов
с новой коронавирусной
инфекцией COVID-19 тяжелого
течения. Ретроспективное
когортное исследование**

С.С. Бобкова¹, А.А. Жуков¹, Д.Н. Проценко^{1,2},
В.В. Самойленко¹, И.Н. Тюрин^{1,2}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» ДЗМ, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Новая коронавирусная инфекция (Coronavirus disease 2019, COVID -19) характеризуется системной гипервоспалительной реакцией с повышением содержания провоспалительных цитокинов, что рассматривается как ведущий механизм патогенеза COVID -19. К настоящему времени накоплены данные о потенциальной пользе противовоспалительной иммуномодулирующей терапии препаратами моноклональных антител к интерлейкину-6 (ИЛ-6) и его рецепторам у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения.

Материалы и методы. В одноцентровое наблюдательное ретроспективное когортное исследование включены три группы пациентов с однократным введением тоцилизумаба (200 пациентов), левилимаба (100 пациентов) и олоклизумаба (100 пациентов). Исходно оценивались содержание С-реактивного белка, объем поражения паренхимы легких по данным компьютерной томографии (КТ). Конечными точками выбраны развитие сепсиса и летальный исход.

**Comparative study of monoclonal
anti-IL6 antibodies in severe new
coronavirus disease COVID-19
patients. Retrospective cohort
study**

S.S. Bobkova¹, A.A. Zhukov¹, D.N. Protsenko^{1,2},
V.V. Samoylenko¹, I.N. Tyurin^{1,2}

¹ City clinical hospital No. 40, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Novel coronavirus infection (COVID-19) is characterized by systemic hyper-inflammation with elevated inflammatory cytokines, that has been recognized as a leading cause of severity COVID-19. Many clinical evidences have indicated the importance of anti-inflammatory immunomodulation therapy in severe COVID-19, especially anti-IL6 monoclonal antibodies.

Objectives. Comparative study of the monoclonal anti-IL6 antibodies in severe COVID-19 patients.

Materials and methods. Single-center observational retrospective cohort study included three groups of hospitalized COVID-19 patients treated with one-dose tocilizumab (Group 1, 200 patients), levilimab (Group 2, 100 patients), and olokizumab (Group 3, 100 patients). Main parameters at baseline included: C-reactive protein serum concentration, and lung CT score. End-points included: sepsis and in-hospital death.

Results. No significant difference in demographic characteristics and main parameters at baseline were found. A comparative analysis of clinical outcomes in the group revealed a statistically significant increase in the risk of sepsis and death in the levilimab group compared with the tocilizumab and olokizumab groups. When comparing the "Lethal outcome" indicator depending on the drug, we were unable to identify significant differences ($p = 0.259$, Fisher's exact test for multi-field tables), as in the "Sepsis" outcome

Результаты. Включенные в анализ пациенты всех трех групп сопоставимы по демографическим характеристикам и основным исходным параметрам. При сравнительном анализе клинических исходов в группах было выявлено статистически незначимое увеличение риска развития сепсиса и наступления летального исхода в группе левилимаба по сравнению с группами тоцилизумаба и олокизумаба. При сравнении числа летальных исходов в зависимости от препарата не удалось выявить значимых различий ($p = 0,259$, точный критерий Фишера), как и при сравнении частоты случаев сепсиса в зависимости от введенного препарата ($p = 0,587$, точный критерий Фишера). При анализе пациентов, получивших тоцилизумаб, не выявлено значимых различий при подкожном (п/к) и внутривенном (в/в) введении ($p = 0,293$, точный критерий Фишера). Шансы сепсиса в группе п/к введения тоцилизумаба были ниже в 2,28 раза по сравнению с группой в/в введения; различия шансов не были статистически значимыми: отношение шансов (ОШ) равнялось 0,44; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) составил 0,1–1,88.

Заключение. Применение у пациентов с тяжелым течением COVID-19 разных препаратов моноклональных антител против ИЛ-6 не выявило достоверных различий в летальных исходах между тоцилизумабом, левилимабом и олокизумабом. Выявленные различия между препаратами в частоте развития сепсиса и летального исхода требуют дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, цитокины, ИЛ-6, моноклональные антитела

✉ *Для корреспонденции:* Жуков Александр Александрович — заведующий терапевтическим отделением ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: zhukovaa2257@gmail.com

✉ *Для цитирования:* С.С. Бобкова, А.А. Жуков, Д.Н. Проценко, В.В. Самойленко, И.Н. Тюрин. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;1:69–76. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76

✉ *Поступила:* 15.02.2021

✉ *Принята к печати:* 05.03.2021

($p = 0.587$, Fisher's exact test for multi-field tables) When comparing tocilizumab for s/c and i.v. administration, we were unable to identify statistically significant differences ($p = 0.293$, Exact test Fisher) The odds of sepsis in the subcutaneous group were 2.28 times lower than in the intravenous group; the odds differences were not statistically significant (OR = 0.44, 95% CI 0.1–1.88).

Conclusions. The use in patients with severe COVID-19 of different drugs of monoclonal antibodies against interleukin 6 did not reveal significant differences in deaths between tocilizumab, levilimab and olokizumab. The identified differences between the drugs in the incidence of sepsis and death require further randomized controlled trials.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, cytokines, IL-6, monoclonal antibodies

✉ *For correspondence:* Aleksandr A. Zhukov — Head of Internal medicine department, City clinical hospital No. 40, Moscow, Russia; e-mail: zhukovaa2257@gmail.com

✉ *For citation:* S.S. Bobkova, A.A. Zhukov, D.N. Protsenko, V.V. Samoylenko, I.N. Tyurin. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Review. Annals of Critical Care. 2021;1:69–76. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76

✉ *Received:* 15.02.2021

✉ *Accepted:* 05.03.2021

Введение

У части больных COVID-19 (Coronavirus disease 2019) заболевание сопровождается избыточным воспалительным ответом с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, что прямо коррелирует с выраженностью повреждения легких, развитием полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходом [1–3]. Выявлены факторы неблагоприятного прогноза, связанные с феноменом «цитокиновой бури», содержанием С-реактивного белка и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [4–6]. В связи с этим стали активно применяться лекарственные средства супрессивной иммуномодуляции с прицельным блокированием цитокинов [7–9], в частности моноклональные антитела к ИЛ-6 и его рецепторам [10–14]. Опубликованные результаты клинических исследований RCT-TCZ-COVID, CORIMUNO, STOP-COVID [15–17] сходятся в том, что наиболее часто исследуемый представитель этой группы — тоцилизумаб — не имеет достоверной эффективности при легком и среднетяжелом течении COVID-19, но требуются дальнейшие исследования для оценки эффективности при тяжелом течении заболевания. Полученные результаты исследований не позволяют однозначно судить об эффективности и безопасности препаратов данной фармакологической группы, но появляется все больше данных о пользе у отдельных категорий больных [18–22]. Результаты исследований одного препарата нередко экстраполируются на всех представителей данного класса. Не обнаружено работ со сравнительным изучением эффективности и безопасности различных препаратов группы моноклональных антител к ИЛ-6 и его рецепторам у пациентов с COVID-19. Нами было проведено ретроспективное наблюдательное исследование по сравнению эффективности и безопасности трех препаратов моноклональных антител — тоцилизумаба, левилимаба и олокизумаба — при однократном введении у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения.

Материалы и методы

Одноцентровое ретроспективное обсервационное когортное исследование проведено в Городской клинической больнице № 40 Департамента здравоохранения города Москвы. В исследование включали пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019), госпитализированных в период с 01.12.2020 по 01.01.2021 в палатные отделения и получивших лечение одним из препаратов моноклональных антител: тоцилизумаб («Актэпра»),

левилимаб («Илсира») или олокизумаб («Артлегиа»). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от получаемого препарата. Всем пациентам препараты вводились однократно в дозе 162 мг для тоцилизумаба подкожно или 400 мг для внутривенного введения, 324 мг п/к для левилимаба и олокизумаба. Для исходной оценки были использованы повышение С-реактивного белка выше рефересных значений [23, 24], а также эмпирическая визуальная шкала КТ (компьютерная томография). В качестве конечных точек были выбраны добавление в диагноз сепсиса (увеличение qSOFA более 3, SOFA [Sepsis-related Organ Failure] на 2 и более балла после введения исследуемых препаратов, прокальцитонин в плазме > 2,0 нг/мл [45] и летальный исход. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы BioStat LE 7.3.0, StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера, проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Шапиро—Уилка. Данные для количественных показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (при нормальном распределении), медианы и межквартильного интервала (при отклонении распределения от нормального). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна—Уитни (при сравнении двух групп). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Расчет отношения шансов (ОШ) проводился с помощью метода логистической регрессии. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %. У всех пациентов имелось информированное согласие на применение препаратов моноклональных антител и на использование персональных данных в научных целях.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ.

Результаты

Включенные в анализ пациенты всех трех групп были сопоставимы по возрасту и полу. Статистически значимых различий по среднему времени введения препарата от начала заболевания, объему поражения паренхимы легких, по данным КТ, содержанию С-реактивного белка до и через 24 ч после введения препаратов не выявлено (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики пациентов в сравниваемых группах

Table 1. The main characteristics of patients in the compared group

Показатель	Тоцилизумаб п/к	Тоцилизумаб в/в	Левелимаб	Олокизумаб	<i>p</i>
Количество больных	114	86	100	100	нет различий
Средний возраст, лет*	64,5 ± 13,4	64,7 ± 13,5	65,5 ± 13,5	67,0 ± 12,3	0,39
Мужчины/женщины	71/43	35/51	42/58	49/51	0,39
Время введения от момента госпитализации, сутки**	2 (1)	8 (4)	2 (2)	2 (2)	0,14
Степень поражения легких по эмпирической визуальной шкале (КТ)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	нет различий
СРБ до введения, мг/л**	100 (77)	110 (79)	106 (79)	115 (92)	0,41
СРБ через 24 ч после введения, мг/л**	67 (87)	70 (92)	63 (82)	69 (69)	0,99

* Результат представлен в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

** Результат представлен в виде медианы межквартильного интервала.

При анализе показателя «Летальный исход» в зависимости от введенного препарата (тоцилизумаб, олокизумаб, левелимаб) нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,259$, точный критерий Фишера для многопольных таблиц) (табл. 2). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма.

При оценке исхода «Сепсис» в зависимости от введенного препарата нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,587$, точный критерий Фишера для многопольных таблиц) (табл. 3). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель ОШ с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Таблица 2. Анализ показателя «Летальный исход» в зависимости от введенного препарата

Table 2. Analysis of the "Lethal outcome" indicator depending on the injected drug

Препарат	Результат		<i>p</i>
	Выписанные	Летальный исход	
Тоцилизумаб	186 (93)*	14 (7)	0,26
Олокизумаб	95 (95)	5 (5)	
Левелимаб	89 (89)	11 (11)	

* В скобках приведена доля в процентах.

Был проведен анализ показателя «Сепсис» в зависимости подкожного или внутривенного введения тоцилизумаба (табл. 4). При оценке показателя «Сепсис» в зависимости от пути введения тоцилизумаба не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,293$, точный критерий Фишера). Шансы сепсиса в группе подкожного введения тоцилизумаба были ниже в 2,28 раза по сравнению с группой внутривенного введения тоцилизумаба, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,44; 95% ДИ 0,1–1,88). При оценке показателя «Летальный исход» в зависимости от пути введения, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,279$, точный критерий Фишера). Шансы скончавшихся в группе подкожного введения были ниже в 1,85 раза по сравнению с группой внутривенного введения, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,54; 95% ДИ 0,18–1,62) (табл. 5).

Таблица 3. Анализ показателя «Сепсис» в зависимости от введенного препарата

Table 3. Analysis of the "Sepsis" indicator depending on the of injected drug

Препарат	Результат		<i>p</i>
	Нет сепсиса	Сепсис	
Тоцилизумаб	192 (96)	8 (4)	0,59
Олокизумаб	97 (97)	3 (3)	
Левелимаб	94 (94)	6 (6)	

Таблица 4. Анализ показателя «Сепсис» в зависимости от пути введения тоцилизумаба
Table 4. Analysis of the “Sepsis” indicator depending way of injected drug tocilizumab

Путь введения	Результат		p
	Нет сепсиса	Сепсис	
в/в	81 (94,19)	5 (5,81)	0,29
п/к	111 (97,37)	3 (2,63)	

Таблица 5. Анализ показателя «Летальный исход» в зависимости от пути введения тоцилизумаба
Table 5. Analysis of the indicator “Lethal outcome” depending on way of injection tocilizumab

Путь введения	Летальный исход		p
	Выписанные	Скончавшиеся	
в/в	78 (90,7)	8 (9,3)	0,28
п/к	108 (94,74)	6 (5,26)	

Обсуждение

Проведен анализ эффективности и безопасности трех препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 и его рецепторам (тоцилизумаба, левилимаба и олокизумаба) при однократном введении у госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 в одноцентровом наблюдательном ретроспективном когортном исследовании [25].

Все три препарата входят во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава РФ [44], однако в общемировой практике только тоцилизумаб для внутривенного введения вошел в национальные рекомендации по лечению COVID-19 (Китай, Италия, Испания, Греция, Швейцария, Ирландия, Польша, Турция, Израиль, Япония, Египет, Иран и ряд других стран) [44–46].

Что касается применения тоцилизумаба для подкожного введения, то данный препарат неплохо зарекомендовал себя при лечении ревматоидного артрита [26], хотя для лечения осложнений противоопухолевой терапии модифицированными Т-клетками с химерным антигенным рецептором к CD19 (CAR-T) зарегистрирована только внутривенная лекарственная форма препарата [27]. При прямом сравнении внутривенного и подкожного введения тоцилизумаба, проведенном Kaminski et al., был сделан вывод о предпочтитель-

ности внутривенного пути [28]. Ряд исследователей изучали возможность приготовления раствора тоцилизумаба для внутривенного введения из препарата для подкожного введения [29]. В то же время некоторые авторы полагают, что применение тоцилизумаба в виде подкожного введения является эффективным методом лечения пациентов с COVID-19 [30–33]. Кроме того, было показано, что при подкожном применении тоцилизумаба отмечается улучшение показателей коагуляции независимо от типа тромбопрофилактики [34]. В отношении левилимаба и олокизумаба ситуация более сложная, т. к. работ, посвященных изучению эффективности и безопасности при COVID-19 крайне мало [35, 36].

В настоящей работе при применении всех трех препаратов наблюдалось статистически значимое снижение содержания С-реактивного белка через 24 ч после введения, при этом достоверных статистических различий между группами выявлено не было. Так, в исследовании, проведенном Potere et al., летальность в группе из 40 пациентов, получавших терапию тоцилизумабом в виде однократного подкожного введения, составила 5 % [37]. В исследовании Malekzadeh et al. к концу периода наблюдения летальность в группе тоцилизумаба для подкожного введения составила 7 % [38]. Близкие результаты были получены в исследованиях, проведенных Guaraldi et al. и De Rossi et al. [39, 40]. Наибольший показатель летальности — 10,3 % был зарегистрирован в исследовании, проведенном Sciascia et al. [41]. Что касается олокизумаба, то пока в единственной опубликованной работе летальный исход наблюдался у 3,5 % пациентов [35]. Данных о летальности при применении левилимаба в открытых источниках не опубликовано. Таким образом, полученные в настоящей работе результаты соответствуют данным ранее проведенных исследований о летальности при применении препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 и его рецепторам для подкожного введения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Существенным недостатком настоящего исследования является отсутствие контрольной группы — как результата обязательного следования валидным клиническим рекомендациям Минздрава РФ и приказу Департамента здравоохранения г. Москвы [44]. К недостаткам также можно отнести наличие только внутриспиральной оценки пациентов и отсутствие на данный момент отдаленных результатов применения препаратов и исходов заболевания. В то же время учитывая расчетные показатели летальности, полученные на основании исходных характеристик, в 16–19 %, можно предположить, что применение данных препаратов является эффективным. Выявленные недостоверные различия в конечных точках исследования между препаратами требуют дальнейшего изучения [42, 43].

Выводы

Применение у пациентов с тяжелым течением COVID-19 разных препаратов моноклональных антител против ИЛ-6 не обнаружило достоверных различий в летальных исходах между тоцилизумабом, левилимабом и олокизумабом. Выявленные различия между препаратами в частоте развития сепсиса и летального исхода требуют дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Бобкова С.С — 0000-0001-6931-4305
 Жуков А.А — 0000-0002-3608-5363
 Проценко Д.Н — 0000-0002-5166-3280
 Самойленко В.В — 0000-0003-4460-7165
 Тюрин И.Н — 0000-0003-3931-1431

Литература/References

- [1] Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368(6490): 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925
- [2] Song P., Li W., Xie J., et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 280–287. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.017
- [3] Zhao Z., Wei Y., Tao C. An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection. *Clin Immunol*. 2021; 222: 108615. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108615
- [4] Lavillegrand J.R., Garnier M., Spaeth A. et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann Intensive Care*. 2021; 11(1): 9. DOI: 10.1186/s13613-020-00798-x
- [5] Potempa L.A., Rajab I.M., Hart P.C., et al. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections, *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103(2): 561–563. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0473
- [6] Yonas E., Alwi I., Pranata R., et al. Elevated interleukin levels are associated with higher severity and mortality in COVID 19. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. Nov-Dec 2020; 14(6): 2219–2230. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.11.011
- [7] Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: antiinflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020; 4(2): 327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E
- [8] Moradian N., Gouravani M., Salehi M.A., et al. Cytokine release syndrome: inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality. *Eur. Cytokine Netw*. 2020; 31(3): 81–93. DOI: 10.1684/ecn.2020.0451
- [9] Pum A., Ennemoser M., Adage T., Kungl A.J. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021; 11(1): 91. DOI: 10.3390/biom11010091
- [10] Chen J., Zhang L., Hou H., et al. Interleukin 6 signaling blockade treatment for cytokine release syndrome in COVID 19 (Review). *Exp Ther Med*. 2021; 21(1): 24. DOI: 10.3892/etm.2020.9456
- [11] Crisafulli S., Isgrò V., La Corte L., et al. Potential Role of Anti interleukin (IL) 6 Drugs in the Treatment of COVID 19: Rationale, Clinical Evidence and Risks. *BioDrugs*. 2020; 34(4): 415–422. DOI: 10.1007/s40259-020-00430-1
- [12] Hashizume M. Outlook of IL-6 signaling blockade for COVID-19 pneumonia. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 24. DOI: 10.1186/s41232-020-00134-7
- [13] Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110698. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110698
- [14] Zhou Z., Price C. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020; 29(12): 1407–1412. DOI: 10.1080/13543784.2020.1840549
- [15] Salvarani C., Dolci G., Massari M., et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(1): 24–31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
- [16] CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(3): 295–304. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
- [17] Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(24): 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
- [18] Nugroho C.W., Suryantoro S.D., Yuliasih Y., et al. Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis [version 1; peer review: 1 approved] *F1000 Research* 2021, 10:73 *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
- [19] Kow C.S., Hasan S.S. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 1–6. DOI: 10.1007/s00228-021-03087-z
- [20] Berardicurti O., Ruscitti P., Ursini F., et al. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(6): 1247–1254.

- [21] Kim M.S., An M.H., Kim W.J. et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network metaanalysis. *PLoS Med.* 2020; 17(12): e1003501. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003501
- [22] The REMAP-CAP Investigators, Gordon A.C., Mouncey P.R., et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 — Preliminary report. *MedRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.07.21249390
- [23] Knight S.R., Ho A., Pius R., et al. 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: m3339. DOI: 10.1136/bmj.m3339
- [24] Catoire P., Tellier E., de la Rivière C., et al. Assessment of the SpO₂/FiO₂ ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021; 44: 116–120. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.01.092
- [25] Wang X., Kattan M.W. Cohort Studies: Design, Analysis, and Reporting. *Chest.* 2020; 158(15): S72–S78. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.014
- [26] Burmester G.R., Rubbert-Roth A., Cantagrel A., et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1): 69–74. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203523
- [27] Le R.Q., Li L., Yuan W., et al. 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. Epub 2018 Apr 5.
- [28] Kaminski M., Sunny S., Balabayova K., et al. Tocilizumab therapy for COVID-19: A comparison of subcutaneous and intravenous therapies. *Int J Infect Dis.* 2020; 101: 59–64. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1447
- [29] Navas N., Hermosilla J., Torrente-López A., et al. Use of subcutaneous tocilizumab to prepare intravenous solutions for COVID-19 emergency shortage: Comparative analytical study of physicochemical quality attributes. *J Pharm Anal.* 2020; 10(6): 532–545. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.06.003
- [30] Potere N., Di Nisio M., Rizzo G., et al. Low-dose subcutaneous tocilizumab to prevent disease progression in patients with moderate COVID-19 pneumonia and hyperinflammation. *International Journal of Infectious Diseases.* *Int J Infect Dis.* 2020; 100: 421–424. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.078
- [31] Mazzitelli M., Arrighi E., Serapide F., et al. Use of subcutaneous tocilizumab in patients with COVID 19 pneumonia. *J Med Virol.* 2021; 93(1): 32–34. DOI: 10.1002/jmv.26016
- [32] Greco G., Ripamonti D., Binda F., et al. Potential Role of Subcutaneous Tocilizumab Injections in Patients With COVID-19 associated Pneumonia. *J Med Virol.* 2021; 93(2): 686–688. DOI: 10.1002/jmv.26494
- [33] Mastroianni A., Greco S., Apuzzo G., et al. Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19 related cytokine release syndrome: An observational cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020; 24: 100410. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100410
- [34] Di Nisio M., Potere N., Candeloro M., et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab improves coagulation activity in patients with COVID-19. *Eur J Intern Med.* 2021; 83: 34–38. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.10.020
- [35] 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; 5(4): 8–13. [Ganyukova N.G., Likstanov M.I., Kosinova M.V., 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. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13. (In Russ)]
- [36] Цветов В.М., Матвеев А.В., Сычев Д.А. Целесообразность рутинного применения препарата олокизумаб при COVID-19. *Качественная клиническая практика.* 2020; 54: 68–70. [Tsvetov V.M., Matveev A.V., Sychev D.A. Rationality of routine clinical use of olokizumab in COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2020; (45): 68–70. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-54-68-70. (In Russ)]
- [37] Potere N., Di Nisio M., Cibelli D., et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(2): 1–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218243
- [38] Malekzadeh R., Abedini A., Mohsenpour B., et al. Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *Int Immunopharmacol.* 2020; 89(Pt B): 107102. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107102
- [39] Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(8): e474–e484. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
- [40] De Rossi N., Scarpazza C., Filippini C., et al. Montichiari COVID-19 Study Group. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100459. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100459
- [41] Sciascia S., Aprà F., Baffa A., et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(3): 529–532.
- [42] Takeuchi T., Smolen J.S., Choy E.H., et al. Considering new lessons about the use of IL-6 inhibitors in arthritis. *Considerations in Medicine.* 2018; 2: 7–11. DOI: 10.1136/conmed-2018-000002
- [43] Smolen J.S., Aletaha D., Choy E.H., et al. Targeting IL-6: A review of data. *Considerations in Medicine.* 2018; 2: 12–18. DOI: 10.1136/conmed-2018-000003
- [44] Минздрав России. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10 (08.02.2021) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/>

original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Ссылка активна на 03.03.2021. [Ministry of Health Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" version 10 (02/08/2021) [Electronic resource]. Access mode of the Ministry of Health of Russia Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" version 10 (02/08/2021) [Electronic resource]. Available from: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (accessed 03.03.2021). (In Russ.)]

[45] Руднов В.А., Кулабухов В.В. СЕПСИС-3: Обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13(4): 4–11. [Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. SEPSIS-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2016; 13(4): 4–11. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11]