



COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97>

КТ-семиотика пневмонии у пациентов с COVID-19, получающих терапию тоцилизумабом: обзор зарубежной литературы

© Сташків В.И., Замятіна К.А., Шантаревич М.Ю., Нікітіна І. В., Кармазановський Г.Г. *, Ревішвілі А.Ш.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России; 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

Цель исследования: обзор и анализ имеющейся зарубежной литературы, посвященной КТ-семиотике COVID-19-пневмонии у пациентов, получающих в качестве патогенетической терапии тоцилизумаб.

Материал и методы. Проанализировано 6 публикаций, которые были доступны по ключевым словам «COVID-19», «radiology», «СТ», «tocilizumab», «cytokine release syndrome», «interleukin 6», «IL-6». Поиск ограничивался только рукописями на английском языке без ограничения по времени. Последний раз поиск литературы проводился 3 июня 2020 г.

Результаты. На сегодняшний день существует небольшое количество исследований, посвященных КТ-семиотике COVID-19-пневмонии при лечении актемрой (тоцилизумабом). По запросу «COVID-19», «radiology», «СТ», «tocilizumab», «cytokine release syndrome», «interleukin 6», «IL-6» в базе данных медицинских и биологических публикаций «PubMed» на 03.06.2020 можно найти только 8 публикаций, которые удовлетворяли бы поисковому запросу, из них только 1 полнотекстовая статья, целью которой было исследование КТ-семиотики COVID-19-пневмонии у пациентов, получающих в качестве терапии тоцилизумаб. Важно отметить, что новые данные распространяются регулярно, и до сих пор они состоят в основном из препринтов, кейсов, отчетов, небольших клинических случаев.

Заключение. Проанализировав имеющуюся литературу, можно сделать вывод, что подавляющее число авторов подтверждают положительный эффект, связанный с приемом тоцилизумаба, о чем свидетельствует очень быстрое улучшение состояния больных. Однако КТ-картина часто не коррелирует с клиническим течением заболевания и не всегда демонстрирует улучшение по картине легких, что должно расцениваться не как отрицательная динамика, а как естественный регресс патологических изменений легочной ткани, который может занимать некоторое количество времени.

Ключевые слова: COVID-19, тоцилизумаб, КТ, ИЛ-6

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

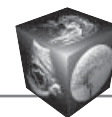
Для цитирования: Сташків В.И., Замятіна К.А., Шантаревич М.Ю., Нікітіна І. В., Кармазановський Г.Г., Ревішвілі А.Ш. КТ-семиотика пневмонии у пациентов с COVID-19, получающих терапию тоцилизумабом: обзор зарубежной литературы. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 96–97.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97>

Поступила в редакцию: 04.06.2020. **Принята к печати:** 14.06.2020. **Опубликована online:** 19.06.2020.

CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab: foreign literature review

© Vladislava I. Stashkiv, Kseniia A. Zamyatina, Mariia Yu. Shantarevich, Irina V. Nikitina, Grigory G. Karmazanovsky*, Amiran Sh. Revishvili

A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery the Ministry of Health of the Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Russian Federation



Purpose. Review and analysis of the available foreign literature about CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab.

Material and methods. 6 publications were analyzed that were available for the keywords “COVID-19”, “radiology”, “CT”, “tocilizumab”, “cytokine release syndrome”, “interleukin 6”, “IL-6”. Search was limited only to English language manuscripts with no time limit. The literature search was last done on 3rd June 2020.

Results. There is a small number of studies on CT findings of COVID-19 pneumonia during the treatment of actemra (tocilizumab). At the request of “COVID-19”, “radiology”, “CT”, “tocilizumab”, “cytokine release syndrome”, “interleukin 6”, “IL-6” in the database of medical and biological publications “PubMed” on 03.06.2020 can be found only 8 publications that would satisfy the search query. At the time of writing this article we were able to locate only 1 full text articles in English which was the study of CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. It is important to note that new data is being shared regularly and so far, it consists mostly of pre-prints, case reports, small case series.

Conclusion. After analyzing the available literature, it can be concluded that the majority of authors confirm the positive effect associated with taking tocilizumab, as evidenced by a very rapid improvement in the condition of patients, however, the CT-findings often does not correlate with the clinical course of the disease and does not always show improvement in lung tissue, which should not be regarded as negative dynamics, but as a natural regression of pathological changes in lung tissue.

Keywords: COVID-19, CT, tocilizumab, IL-6

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Stashkiv V.I., Zamyatina K.A., Shantarevich M. Yu., Nikitina I.V., Karmazanovsky G.G., Revishvili A.Sh. CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab: foreign literature review. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 96–97. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97>

Received: 04.06.2020.

Accepted for publication: 14.06.2020.

Published online: 19.06.2020.

Введение

В конце декабря 2019 г. в городе Ухане (провинция Хубэй, Китай) возникла вспышка пневмонии неизвестной этиологии. В качестве причины этой вспышки был идентифицирован новый РНК-содержащий вирус, принадлежащий семейству Coronaviridae под названием 2019-nCoV, официально известный также как “коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2)”, позже названный новой “коронавирусной болезнью 2019 г.” (COVID-19) [1]. В связи со стремительным ростом случаев заболевания по всему миру 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [2].

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания [3]. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, в основном при кашле, чихании и разговоре на близком расстоянии (менее 2 м) [3].

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции, таких как лихорадка, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке. Возможен абдоминальный и диарейный синдром. У большинства пациентов наблюдается бессимптомное, легкое или умеренное течение заболевания, однако в 5–10% случаев развиваются пневмония с гипоксией, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность [3, 4].

Диагностика COVID-19 проводится с помощью совокупной оценки эпидемиологического анамнеза, клинической картины, результатов лучевых и лабораторных исследований [3].

Верификация болезни подразумевает получение положительного результата лабораторного исследования материала, полученного при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот [5].

Компьютерная томография органов грудной клетки имеет максимальную чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19-пневмонии, и при последующем контроле динамики воспалительного процесса [6].

Во “Временных методических рекомендациях профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” Минздрава РФ было выделено несколько этиотропных препаратов лечения новой коронавирусной инфекции, которые рекомендовано использовать в комбинации [7]. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов (в комбинации с лопинавиром и ритонавиром) [7]. Но в некоторых небольших клинических исследованиях есть данные о неэффективности гидроксихлорохина [8], калетры [9, 10] и их комбинаций.

Имеются данные о нежелательных лекарственных реакциях гидроксихлорохина и хлорохина, в том числе что оба препарата независимо друг от



друга повышают риск удлинения интервала QT, фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, вызванной лекарственными средствами [11–13]. Недавно опубликованное от 22.05.2020 крупное исследование [14] с участием 96 032 пациентов со средним возрастом 53,8 года, из которых 14 888 получали лечение (1868 получали только хлорохин, 3783 – хлорохин с макролидом, 3016 – только гидроксихлорохин и 6221 – гидроксихлорохин с макролидом), а остальные 81 144 были в контрольной группе, показало, что эти препараты действительно увеличивают смертность больных COVID-19, так как повышают риск развития желудочковой аритмии, поэтому ВОЗ была вынуждена 26.05.2020 приостановить клинические испытания гидроксихлорохина в рамках программы “Solidarity” для дополнительной оценки его безопасности. Минздрав РФ завершает подготовку седьмой версии “Временных методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению COVID-19”. В них будут включены дополнительные критерии для оценки врачом пользы и риска использования гидроксихлорохина индивидуально для конкретного пациента для принятия решения для его назначения, детальные указания по его применению у пациентов с низким риском нарушений ритма, а также меры по мониторингу и профилактике аритмий в период лечения [15].

Поэтому вопрос о том, может ли лечение лопинавиром+ритонавиром COVID-19 иметь клиническую пользу, является важным вопросом, который требует дальнейших исследований и поиска и/или разработки других препаратов. Пока однозначно эффективного этиотропного препарата нет, возможно, следует проводить патогенетическое лечение в развитии осложнений у больных COVID-19.

Хотя по поводу калетры опубликованы исследования, где показаны положительные результаты ее применения, этих данных пока недостаточно для принятия окончательного решения [16, 17].

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG 1 [19] [18]. Тоцилизумаб связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R); ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза [19].

Тоцилизумаб впервые был одобрен в 2005 г. в Японии для лечения болезни Кастлемана, редкого лимфопролиферативного заболевания, связанного с увеличением количества плазматических клеток [20].

В 2017 г. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило тоцилизумаб для лечения синдрома высвобождения цитокинов [21, 22].

Клиническими проявлениями синдрома высвобождения цитокинов являются лихорадка, усталость, головная боль, энцефалопатия, гипотензия, тахикардия, коагулопатия, тошнота и полиорганная дисфункция [23].

По данным исследований пациенты в тяжелом состоянии, которые были госпитализированы с диагнозом COVID-19, имели лабораторные результаты, показывающие повышенный уровень цитокинов, особенно ИЛ-6 [24].

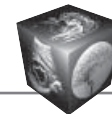
Увеличение уровня ИЛ-6 может быть связано с синдромом высвобождения цитокинов, который вызывается различными факторами, в том числе и инфекциями [25]. Недавние исследования показали, что у 15,7% пациентов с COVID-19 развивается тяжелая пневмония, цитокиновый шторм является важным фактором, приводящим к быстрому прогрессированию заболевания [26]. В связи с этим стало возможно применение тоцилизумаба в лечении COVID-19 [27].

Условиями для назначения упреждающей противовоспалительной терапии тоцилизумабом являются сочетание данных КТ органов грудной клетки: значительный объем уплотненной легочной ткани/распространенность поражения легких 50–75% их объема (КТ3) с 2 и более признаками:

- снижение SpO_2 ,
- СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания,
- лихорадки >38 °C в течение 5 дней,
- лейкоциты < $3,0\text{--}3,5 \cdot 10^9/\text{л}$,
- лимфоциты < $1 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или < 15% [27].

На сегодняшний день существует не так много исследований, посвященных КТ-семиотике COVID-19 у пациентов, получавших тоцилизумаб в качестве патогенетической терапии.

М. Cellina и соавт. сообщают о положительной динамике КТ у 64-летнего мужчины, который получал тоцилизумаб при лечении пневмонии COVID-19 [28]. При поступлении температура пациента составляла 38 °C, сатурация на воздухе 99%. На рентгенограмме органов грудной клетки определялись линейные затемнения в нижней доле левого легкого, в лабораторных анализах отмечалось повышение С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов и лактата сыворотки крови. Результат



анализа ПЦР был положительным. На 6-й день у пациента ухудшилось состояние, развилась одышка, сатурация на воздухе опустилась до 90%. На 7-й день было выполнено КТ-исследование, при котором определялись диффузные билатеральные участки консолидации и зоны “матового стекла” с преимущественным заднебазальным расположением, периферическими линейными ретикулярными тяжами, небольшим билатеральным плевральным выпотом и лимфаденопатией средостения. На 7-й и 8-й дни пациент получил 2 дозы тоцилизумаба (8 мг/кг) с интервалом 12 ч. На 9-й день в лабораторных анализах снизился уровень СРБ, состояние пациента значительно улучшилось, прекратилась поддержка кислородом. На 14-й день также была выполнена КТ органов грудной клетки, которая показала значительный регресс заболевания, уменьшение распространенности участков консолидации, редукции значительного количества зон “матового стекла”, разрешение двустороннего плеврального выпота и умеренное уменьшение размеров лимфоузлов средостения.

Х. Ху и соавт. в своем исследовании выполняли КТ органов грудной клетки при поступлении и через неделю после назначения тоцилизумаба, при этом у 19 (90,5%) из 20 пациентов отмечалось уменьшение выраженности изменений по типу “матового стекла” [29]. Авторы предполагают, что изменения на компьютерной томограмме после терапии тоцилизумабом могут запаздывать и не в полной мере коррелировать с клинической картиной, так как на разрешение изменений в легких требуется некоторое время.

Случай успешного лечения COVID-пневмонии описали J.-M. Michot и соавт. [30]. 42-летний пациент с метастатическим светлоклеточным раком почки поступил в стационар с лихорадкой, анализ ПЦР на SARS-Cov-2 оказался положительным. На компьютерной томограмме определялись характерные двусторонние изменения по типу “матового стекла”. После резкого клинического ухудшения на 8-й день заболевания пациенту назначили две дозы тоцилизумаба 8 мг/кг с интервалом 8 ч. На 12-й день отмечалась полная регрессия клинических симптомов и частичная регрессия инфильтративных изменений, выявляемых при КТ, что также может свидетельствовать в пользу того, что клиническая картина не всегда совпадает с динамикой при КТ-исследовании после приема тоцилизумаба.

Похожий случай успешного лечения COVID-19-пневмонии тоцилизумабом приводят в своей статье L. Wang и соавт. [31]. У 57-летнего пациента

при первичном КТ-исследовании определялись двусторонние субплевральные изменения по типу “матового стекла”, ПЦР-тест при этом был отрицательным. Пациент получал гамма-глобулин 10 г и метилпреднизолон 40 мг в день, а также хлорохин 200 мг дважды в день *per os*. На 12-й день в связи с клиническим ухудшением экстренно была выполнена КТ органов грудной клетки, по данным которой определялись увеличение распространенности изменений и небольшой двусторонний плевральный выпот. На 16-й день с целью подавить цитокиновый шторм пациенту был назначен тоцилизумаб 400 мг внутривенно. На следующий день пациент почувствовал себя лучше, сатурация кислорода на воздухе поднялась до 97% и более. На 19-й день при контрольной КТ определялась значительная положительная динамика в виде двустороннего уменьшения распространенности изменений по типу “матового стекла”.

С. Mihai и соавт. на примере своего клинического случая показали, как продолжительный прием тоцилизумаба при хронических аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит или заболевания соединительной ткани, может предотвратить развитие тяжелого течения COVID-19 [32]. Пациентка 57 лет с диабетом 2 типа и ожирением I степени получала с 2017 г. тоцилизумаб по поводу системного склероза (также имелось связанное с ним интерстициальное поражение легких) по 8 мг/кг каждые 4 нед. Через 4 нед после последней инфузии тоцилизумаба была госпитализирована с подозрением на вирусную пневмонию, COVID-19: на компьютерной томограмме отмечались двусторонние уплотнения легочной паренхимы в базальных отделах, анализ ПЦР на SARS-Cov-2 был положительным. Степень тяжести пациентки была расценена как легкая и госпитализации не требовала. Она получала симптоматическую терапию на дому и планируемую инфузию тоцилизумаба отложили, а через 10 дней отмечалась полная регрессия симптомов. Пациентке был назначен следующий прием тоцилизумаба через 4 дня после отрицательного результата ПЦР.

Проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование китайского Университета науки и техники было зарегистрировано в реестре клинических испытаний в Китае. Это исследование включает 188 пациентов с типичным течением (включая критические факторы риска) и тяжелым течением COVID-19 и, как ожидается, будет завершено в мае 2020 г. [34] [33]. На первом этапе исследования у всех 14 пациентов с COVID-19 (самому пожилому



пациенту было 82 года, 9 пациентов были в тяжелом состоянии и 2 пациента в критическом) были диффузные поражения в обоих легких до лечения и у 11 была постоянная лихорадка. После назначения тоцилизумаба в сочетании с классической терапией температура всех 11 пациентов нормализовалась в течение 24 ч, дыхательная функция и оксигенация также в разной степени улучшились. При этом компьютерная томография показала явное улучшение состояния легочных изменений только у 4 пациентов, что также может свидетельствовать о запоздалой корреляции КТ-картины и клинических симптомов.

Заключение

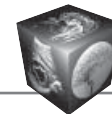
На сегодняшний день существует небольшое количество исследований, посвященных КТ-семиотике COVID-19-пневмонии при лечении актемрой (тоцилизумабом).

По запросу “COVID-19”, “radiology”, “СТ”, “tocilizumab”, “cytokine release syndrome”, “interleukin 6”, “IL-6” в базе данных медицинских и биологических публикаций “PubMed” на 03.06.2020 можно найти только 8 публикаций, которые удовлетворяли бы поисковому запросу.

В основном имеются публикации, в которых КТ-картина описывается наряду с клинической

Таблица. Динамика КТ-семиотики COVID19 при применении тоцилизумаба

Авторы	Дата публикации	Название статьи	Сроки изменений на компьютерной томограмме от приема тоцилизумаба	КТ-динамика
M. Cellina	31.03.2020	Favorable Changes of CT Findings in a Patient With COVID-19 Pneumonia After Treatment With Tocilizumab	14 дней	Уменьшение распространенности участков консолидации, редукция значительного количества зон “матового стекла”, разрешение двустороннего плеврального выпота и умеренное уменьшение размеров лимфоузлов средостения
X. Xu	19.05.2020	Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab	7 дней	Уменьшение выраженности изменений по типу “матового стекла”
J.-M. Michot	02.04.2020	Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report	12 дней	Частичная регрессия инфильтративных изменений
L. Wang	03.2020	European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020 Tocilizumab in the treatment of a critical COVID-19 patient: a case report	3 дня	Значительная положительная динамика в виде двустороннего уменьшения распространенности изменений по типу “матового стекла”
C. Mihai	02.04.2020	COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD	Прием тоцилизумаба каждые 4 нед, за 4 нед до первых симптомов последний прием	Легкое течение и в течение 10 дней полная регрессия симптомов на компьютерной томограмме
Hospital of University of science and technology of China	03.2020	The first affiliated hospital of university of science and technology. The efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia: a multi-center, randomized, double-blinded trial	24 ч	Явное улучшение состояния легочных изменений только у 4 из 14 пациентов



картиной пациентов как предиктор улучшения или ухудшения состояния пациента.

Проанализировав имеющиеся КТ-исследования, можно сделать вывод, что подавляющее число авторов подтверждают положительный эффект, связанный с приемом тоцилизумаба, о чем свидетельствует очень быстрое улучшение состояния больных.

Однако, исходя из проанализированных публикаций, КТ-картина часто не коррелирует с клиническим течением заболевания и не всегда демонстрирует улучшение по картине легких, что должно расцениваться не как отрицательная динамика, а как естественный регресс патологических изменений легочной ткани, который может занимать некоторое количество времени.

Результаты всех упомянутых исследований суммированы в таблице.

Как видно из представленной таблицы, авторы не делали акцента на изменении семиотики, динамики и сроков контрольных исследований, поэтому в исследованиях представлена обобщающая информация. КТ-семиотика, по мнению большинства авторов, запаздывала по сравнению с улучшением общего состояния больных после применения тоцилизумаба. Поэтому вопрос о динамике процесса, об обратной трансформации зон консолидации и их сроках еще не освещен и может представлять интерес для дальнейших исследований.

Участие авторов

Сташкив В.И. – написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Замятина К.А. – написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Шантаревич М.Ю. – написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Никитина И.В. – написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Кармазановский Г.Г. – концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Ревшвили А.Ш. – концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Stashkiv V.I. – writing text, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Zamyatina K.A. – writing text, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Shantarevich M.Yu. – writing text, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Nikitina I.V. – writing text, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Karmazanovsky G.G. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Revishvili A.Sh. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Список литературы

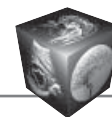
1. Fu L., Wang B., Yuan T., Chen X., Ao Y., Fitzpatrick T., Li P., Zhou Y., Lin Y.F., Duan Q., Luo G., Fan S., Lu Y., Feng A., Zhan Y., Liang B., Cai W., Zhang L., Du X., Li L., Shu Y., Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 80 (6): 656–665. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>.
2. WHO main website. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19> (accessed March 12, 2020)
3. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. Препринт № ЦДТ – 2020 – II Версия 2 (17.04.2020). Текст: электронный.
4. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
5. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ. Версия 6 от 28.04.2020.
6. Li Y., Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (6): 1280–1286. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
7. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 Recommendations for doctors on Covid-19 of the Ministry of Health of the Russian Federation.
8. Chen J. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19. 2020; 10 (Google Scholar)
9. Li Y., Xie Z., Lin W., Cai W., Wen C. et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). [online]. Website <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2> [accessed 12 April 2020].
10. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.Y. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 10 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Chen C.Y., Wang F.L., Lin C.C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin. Toxicology.* 2006; 44: 173–175. <https://doi.org/10.1080/15563650500514558>
12. Borba M.G.S., De Almeida Val F., Sampaio V.S., Araújo Alexandre M.A., Melo G.C. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the



- context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) [online]. (2020). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2> [accessed 12 April 2020]
13. Chorin E., Dai M., Shulman E., Wadhvani L., Cohen R.B. et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin [online]. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1> [accessed 12 April 2020].
 14. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22: S0140-6736(20)31180-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6). Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30: PMID: 32450107; PMCID: PMC7255293.
 15. Ministry of Health of the Russian Federation "On the use of the drug Hydroxychloroquine for the treatment of patients with coronavirus infection" dated May 28, 2020. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/05/28/14067-o-primenenii-preparata-gidroksihlorohin-dlya-lecheniya-patsientov-s-koronavirusnoy-infektsiei>
 16. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F.N., Wong M.M., Chan K.H. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59: 252–256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
 17. Ye X.T., Luo Y.L., Xia S.C., Sun Q.F., Ding J.G., Zhou Y., Chen W., Wang X.F., Zhang W.W., Du W.J., Ruan Z.W., Hong L. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020; 24 (6): 3390–3396. https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20706. PMID: 32271456.
 18. Assessment Report For RoActemra [Internet] 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009. [accessed 2017January3]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf
 19. https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/actemra-iv-2019-12-30.pdf Версия 10 МИНЗДРАВ РОССИИ ЛСР-003012/09-301219
 20. Higuchi T., Nakanishi T., Takada K., Matsumoto M., Okada M., Horikoshi H., Suzuki K. A case of multicentric castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab. *J. Korean Med. Sci*. 2010; 25 (9): 1364–1367. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.9.1364>. PMID:20808682.
 21. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>
 22. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
 23. LeR.Q., LiL., YuanW., ShordS.S., NieL., HabtemariamB.A., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdurb R. Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist*. 2018; 23 (8): 943–947. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028>
 24. Yuan J., Zou R., Zeng L. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm. Res*. 2020 Mar 29: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01342-0>
 25. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020:105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
 26. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *Med. Rxiv*. 2019;2020:2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
 27. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
 28. Cellina M., Orsi M., Bombaci F., Sala M., Marino P., Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn. Interv. Imaging*. 2020; 101 (5): 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>.
 29. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (20): 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
 30. Michot J.-M., Albiges L., Chaput N., Saada V., Pommeret F., Griscelli F., Balleyguier C., Besse B., Marabelle A., Netzer F., Merad M., Robert C., Barlesi F., Gachot B., Stoclin A. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann. Oncol*. 2020 Apr 2: S0923-7534(20)36387-0. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
 31. Wang L., Peng X., Wang Z.-H., Cai J., Zhou F.-C. Tocilizumab in the treatment of a critical COVID-19 patient: a case report. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020; 24 (10): 5783–5787. https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21372
 32. Mihai C., Dobrota R., Schröder M., Garaiman A., Jordan S., Becker M.O., Maurer B., Distler O. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSC-ILD. *Ann. Rheum. Dis*. 2020; 79 (5): 668–669. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
 33. The first affiliated hospital of university of science and technology. The efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia: a multi-center, randomized, double-blinded trial. 2020. <https://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49409>. Accessed 22 Feb 2020.

References

1. Fu L., Wang B., Yuan T., Chen X., Ao Y., Fitzpatrick T., Li P., Zhou Y., Lin Y.F., Duan Q., Luo G., Fan S., Lu Y., Feng A., Zhan Y., Liang B., Cai W., Zhang L., Du X., Li L., Shu Y., Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect*. 2020; 80 (6): 656–665. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>.
2. WHO main website. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19> (accessed March 12, 2020)
3. Radiology of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results. Preprint No. CDT – 2020 – II Version 2 (17.04.2020). Text: electronic. (In Russian)



4. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
5. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), Ministry of Health of the Russian Federation version 6 of 28.04.2020. (In Russian)
6. Li Y., Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (6): 1280–1286. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
7. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 Recommendations for doctors on Covid-19 of the Ministry of Health of the Russian Federation.
8. Chen J. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19. 2020; 10 (Google Scholar)
9. Li Y., Xie Z., Lin W., Cai W., Wen C. et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). [online]. Website <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2> [accessed 12 April 2020].
10. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.Y. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020; 10 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Chen C.Y., Wang F.L., Lin C.C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin. Toxicology*. 2006; 44: 173–175. <https://doi.org/10.1080/15563650500514558>
12. Borba M.G.S., De Almeida Val F., Sampaio V.S., Araújo Alexandre M.A., Melo G.C. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) [online]. (2020). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2> [accessed 12 April 2020]
13. Chorin E., Dai M., Shulman E., Wadhvani L., Cohen R.B. et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin [online]. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1> [accessed 12 April 2020].
14. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22; S0140-6736(20)31180-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6). Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30; PMID: 32450107; PMCID: PMC7255293.
15. Ministry of Health of the Russian Federation “On the use of the drug Hydroxychloroquine for the treatment of patients with coronavirus infection” dated May 28, 2020. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/05/28/14067-o-primenenii-preparata-gidroksihlorohin-dlya-lecheniya-patsientov-s-koronavirusnoy-infektsiyey>
16. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F.N., Wong M.M., Chan K.H. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59: 252–256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
17. Ye X.T., Luo Y.L., Xia S.C., Sun Q.F., Ding J.G., Zhou Y., Chen W., Wang X.F., Zhang W.W., Du W.J., Ruan Z.W., Hong L. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (6): 3390–3396. https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20706. PMID: 32271456.
18. Assessment Report For RoActemra [Internet] 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009. [accessed 2017January3]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf
19. https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/actemra-iv-2019-12-30.pdf Версия 10 МИНЗДРАВ РОССИИ ЛСП-003012/09-301219
20. Higuchi T., Nakanishi T., Takada K., Matsumoto M., Okada M., Horikoshi H., Suzuki K. A case of multicentric castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25 (9): 1364–1367. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.9.1364>. PMID: 20808682.
21. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>
22. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
23. LeR.Q., Li L., Yuan W., Shord S.S., Nie L., Habtemariam B.A., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdurb R. Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist*. 2018; 23 (8): 943–947. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028>
24. Yuan J., Zou R., Zeng L. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm. Res.* 2020 Mar 29: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01342-0>
25. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020; 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
26. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *Med. Rxiv*. 2019;2020:2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
27. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
28. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn. Interv. Imaging*. 2020; 101 (5): 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>.
29. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (20): 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>



30. Michot J.-M., Albiges L., Chaput N., Saada V., Pommeret F., Griscelli F., Balleyguier C., Besse B., Marabelle A., Netzer F., Merad M., Robert C., Barlesi F., Gachot B., Stoclin A. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann. Oncol.* 2020 Apr 2; S0923-7534(20)36387-0. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
31. Wang L., Peng X., Wang Z.-H., Cai J., Zhou F.-C. Tocilizumab in the treatment of a critical COVID-19 patient: a case report. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (10): 5783–5787. https://doi.org/10.26355/eurev_202005_21372
32. Mihai C., Dobrota R., Schröder M., Garaiman A., Jordan S., Becker M.O., Maurer B., Distler O. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (5): 668–669. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
33. The first affiliated hospital of university of science and technology. The efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia: a multi-center, randomized, double-blinded trial. 2020. <https://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49409>. Accessed 22 Feb 2020.

Для корреспонденции*: Сташків Владислава Івановна – 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого Минздрава России. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Сташків Владислава Івановна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Замятина Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Шантаревич Мария Юрьевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: shantarevichm@list.ru

Никитина Ирина Викторовна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: i9100841940@gmail.com

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Ревишвили Амиран Шотаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. E-mail: amirevi@mail.ru

Contact*: Vladislava I. Stashkiv – 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., 117997, Moscow, Russian Federation. A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Vladislava I. Stashkiv – Resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Kseniia A. Zamyatina – Resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Mariia Yu. Shantarevich – of of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: shantarevichm@list.ru

Irina V. Nikitina – Resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: i9100841940@gmail.com

Grigory G. Karmazanovsky – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and magnetic resonance studies department with ultrasound of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of radiology department of Pirogov Russian national research medical university. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Amiran Sh. Revishvili – Academician of the Russian Academy of Science, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. E-mail: amirevi@mail.ru