

**Жданов К.В., Козлов К.В., Миклуш П.И., Львов Н.И., Мальцев О.В.,
Шарабханов В.В., Юркаев И.М., Крумгольц В.Ф., Кузнецова Р.Ю.,
Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Кичеров К.Д., Масалов Е.Б.**

ФЕНОМЕН СНИЖЕНИЯ НАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-6 И ЕГО РЕЦЕПТОРАМ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург,
Россия

С целью упредительной противовоспалительной терапии у пациентов с COVID-19 наиболее широко используются моноклональные антитела (МКА) — ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, левилимаб). В клинической практике у некоторых пациентов, которым вводят МКА, наблюдают феномен снижения насыщения крови кислородом через 12–72 ч после проведения антицитокиновой терапии. К сожалению, данной проблеме внимания уделяют мало. Как правило, ухудшение состояния пациента списывают на естественное течение заболевания. **Цель исследования:** выявить предикторы снижения насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). **Материал и методы.** В исследование были включены 54 пациента с COVID-19, проходившие стационарное лечение в период с февраля по октябрь 2021 г., которым по показаниям вводили ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов (олокизумаб, тоцилизумаб или левилимаб). Оценивали результаты клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований. **Результаты и выводы.** Выявлены клинико-лабораторные параметры, которые достоверно взаимосвязаны со снижением насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов: введение МКА после 2-го дня стационарного лечения (отношение шансов (ОШ) = 3,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,026–12,073; $p = 0,04$), наличие гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца либо ожирением (ОШ = 4,0; 95% ДИ 1,0–16,925; $p = 0,0497$ и ОШ = 7,353; 95% ДИ 1,429–37,848; $p = 0,0097$ соответственно), увеличение количества моноцитов более $0,6 \times 10^9/l$ (ОШ = 4,929; 95% ДИ 1,327–18,307; $p = 0,014$), снижение альбумина менее 35,1 г/л (ОШ = 30,0; 95% ДИ 1,410–638,186; $p = 0,033$), повышение концентрации глюкозы венозной крови 5,9 ммоль/л и выше (ОШ = 11,556; 95% ДИ 1,223–109,19; $p = 0,018$). На основании данных, полученных в исследовании, рекомендовано перед проведением таргетной противовоспалительной терапии оценивать перечисленные выше предикторы, а при их наличии динамически наблюдать состояние пациентов на предмет снижения насыщения крови кислородом.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; ингибитор ИЛ-6; ингибитор рецепторов ИЛ-6; нежелательные реакции терапии моноклональными антителами; снижение насыщения крови кислородом; предикторы снижения сатурации.

Для цитирования: Жданов К.В., Козлов К.В., Миклуш П.И., Львов Н.И., Мальцев О.В., Шарабханов В.В., Юркаев И.М., Крумгольц В.Ф., Кузнецова Р.Ю., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Кичеров К.Д., Масалов Е.Б. Феномен снижения насыщения крови кислородом у пациентов с COVID-19 после применения моноклональных антител к интерлейкину-6 и его рецепторам. Клиническая медицина. 2022;100(4–5):185–192. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-185-192>

Для корреспонденции: Козлов Константин Вадимович — e-mail: kosttiak@mail.ru

**Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Miklush P.I., Lvov N.I., Maltsev O.V., Sharabkhanov V.V., Yurkaev I.M.,
Krumgoltz V.F., Kuznetsova R.Ju., Ivanov K.S., Lyashenko Ju.I., Kicherov K.D., Masalov E.B.**

PHENOMENON OF REDUCED BLOOD OXYGEN SATURATION IN COVID-19 PATIENTS AFTER THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

*Monoclonal antibodies IL-6 inhibitors (olokizumab) and IL-6 receptor inhibitors (tocilizumab, levilimab) are most widely used for proactive anti-inflammatory therapy in patients with COVID-19. A decrease in blood oxygen saturation after 12–72 hours of anticytokine therapy has been recently observed in some patients treated with MAB. Unfortunately, little attention is paid to this problem. As a rule, the deterioration of the patient's condition is attributed to the natural course of the disease. The purpose of the study is to identify predictors of reduced blood oxygen saturation against the administration of IL-6 inhibitors and its receptors in patients with new coronavirus infection (COVID-19). **Material and methods.** The study included 54 patients with COVID-19 who were treated permanently between 2020 and 2021 and were given IL-6 inhibitors or receptors (tocilizumab, olokizumab or levilimab). The results of clinical examination, laboratory and instrumental research were evaluated. **Results and conclusions.** Clinical-laboratory parameters reliably correlated with decreased blood oxygen saturation against the administration of IL-6 inhibitors and its receptors are as follows: administration of MAB after 2 days of inpatient treatment (OR = 3,52; 95% CI 1,026–12,073; $p = 0,04$), the presence of hypertonic disease in combination with ischemic heart disease or obesity (OR = 4,0; 95% CI 1,0–16,925; $p = 0,049$ and OR = 7,353; 95% CI 1,429–37,848; $p = 0,009$ respectively), increase in the number of monocytes greater than $0,6 \times 10^9/l$ (OR = 4,929; 95% CI 1,327–18,307; $p = 0,014$), the decrease of albumin less than 35,1 g/l (OR = 30,0; 95% CI 1,410–638,186; $p = 0,033$), glucose of venous blood 5,9 mmol/l and above (OR = 11,556; 95% CI 1,223–109,19; $p = 0,018$). Based on the data obtained in this study, it is recommended to evaluate the predictors listed above before conducting targeted anti-inflammatory therapy, and, if they are available, to dynamically monitor patients for reduced blood oxygen saturation.*

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; IL-6 inhibitor; IL-6 receptor inhibitor; adverse drug reaction of monoclonal antibody therapy; decrease in blood oxygen saturation; predictors of reduced saturation.

For citation: Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Miklush P.I., Lvov N.I., Maltsev O.V., Sharabkhanov V.V., Yurkaev I.M., Krumgoltz V.F., Kuznetsova R.Yu., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I., Kicherov K.D., Masalov E.B. Phenomenon of reduced blood oxygen saturation in COVID-19 patients after the use of monoclonal antibodies. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):185–192.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-185-192>

For correspondence: Konstantin V. Kozlov — e-mail: kosttiak@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.03.2022

В мире сохраняется высокая заболеваемость новой коронавирусной инфекцией. По состоянию на середину февраля 2022 г. во всем мире было зарегистрировано в общей сложности почти 422 млн случаев заболевания и чуть более 5,8 млн случаев смерти [1].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) протекает в различных клинических формах — от инаппаратной и острой респираторной вирусной инфекции до вирусного (интерстициального) поражения легких и тяжелого острого респираторного синдрома (TOPS или SARS) [2].

После инкубационного периода SARS-CoV-2 вызывает симптомы, типичные для острого респираторного заболевания, у некоторых пациентов COVID-19 может прогрессировать в интерстициальную пневмонию с развитием дыхательной недостаточности на фоне острого респираторного дистресс-синдрома с потребностью в респираторной поддержке. В этот момент не исключена дезадаптация контролируемого иммунного ответа с переходом к реакции повреждения тканей. В то же время вирус SARS-CoV-2 непосредственно сам не вызывает значимого повреждения тканей, а приводит к развитию гипервоспалительной иммунной активации [2–4]. При изучении COVID-19 некоторые исследователи доказали, что в процессе развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в макроорганизме в рамках гипервоспалительной реакции может возникать синдром высвобождения цитокинов, при этом одним из ключевых факторов воспаления является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [4–6]. ИЛ-6 — основной цитокин, связанный с тяжестью и летальными исходами от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [6]. Реакция организма на этот вирус проявляется активацией макрофагов и нейтрофилов, которые продуцируют провоспалительные цитокины и нарушают баланс между контролируемым иммунным ответом и реакцией, повреждающей клетки и ткани макроорганизма [4, 7].

Ранняя диагностика перехода заболевания в стадию развития синдрома высвобождения цитокинов имеет ключевое значение для обеспечения своевременного иммуносупрессивного вмешательства, что обеспечивает индивидуальный подход и наилучшие терапевтические эффекты [4]. Для терапии гипервоспалительного синдрома применяют ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов [5].

Учитывая в том числе то, что ИЛ-6 способствует проникновению вируса в клетку, целесообразно использование ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов в наиболее ранние сроки заболевания [6]. По данным некоторых исследований, эффективность терапии антагонистами ИЛ-6

у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, по сравнению с обычной терапией без моноклональных антител (МКА) или плацебо продемонстрировала более низкую 28-дневную летальность от всех причин [8].

В России в качестве ингибиторов активации цитокинов наиболее широко используют МКА — ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов [3].

Тоцилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое специфически связывается как с мемброносвязанным (mIL-6R), так и с растворимым (sIL-6R) рецептором ИЛ-6 и подавляет дальнейшую передачу сигнала. Тоцилизумаб конкурирует с ИЛ-6 за рецепторы ИЛ-6 (IL-6R), чтобы блокировать их, в результате чего ИЛ-6 остается свободным в плазме [6].

Левилимаб — это оригинальное моноклональное антитело, которое связывается с альфа-субъединицей IL-6R и блокирует передачу сигнала ИЛ-6 в клетки [9].

Олокизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, принадлежащее к изотипу иммуноглобулина G4/каппа, которое избирательно связывается с ИЛ-6 человека и эффективно его нейтрализует [10].

Во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «По профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» сформулированы показания к назначению ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов, которые включают применение МКА при среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 при наличии патологических изменений в легких, соответствующих вирусному поражению, в сочетании с клиническими и лабораторными признаками [2, 3]. По данным ВОЗ, в настоящее время имеется недостаточное количество данных, касающихся риска возникновения серьезных побочных явлений на фоне применения ингибитора рецептора ИЛ-6 тоцилизумаба [11].

При использовании тоцилизумаба в клинической практике нами отмечено, что после введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам у ряда пациентов наблюдали, как правило, появление или усиление обратимой кислородозависимости, проявлявшееся снижением сатурации кислорода крови. В исследовании C. Salvarani и соавт. [12] отмечали клиническое ухудшение у 28,3% пациентов, получивших тоцилизумаб в течение 6 дней после рандомизации. В исследовании A.K. Okoh и соавт. [13] показано, что через 24–48 ч после введения тоцилизумаба респираторный статус ухудшился у 61% пациентов, которым в дальнейшем потребовалась респираторная поддержка или ее усиление. В то же время у 85% дан-

ных больных в течение 7 дней показатели SpO_2 пришли в норму.

В работе John P. Knorr и соавт. [14] установлено, что у большинства пациентов, которые исходно получали кислород с низким потоком, потребность в кислороде быстро нарастила в течение 24 ч после введения тоцилизумаба. Из четырех пациентов, которые исходно находились на атмосферном воздухе, в течение 24 ч двое были переведены на искусственную вентиляцию легких, один — на неинвазивную вентиляцию легких.

Таким образом, при COVID-19 у ряда пациентов имеет место феномен снижения насыщения крови кислородом на фоне введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам, знакомый в клинической практике многим клиницистам, но не вызывающий, к сожалению, должного внимания, что связано с непродолжительным и зачастую обратимым феноменом снижения насыщения крови кислородом у пациентов, а также большим потоком пациентов в стационарах и отсутствием времени и возможностей у врачей для проведения углубленного анализа течения заболевания на фоне применения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам.

Патогенез данного феномена до конца не ясен и вероятнее всего связан как с быстрым противовоспалительным действием, способствующим снижению вентиляционно-перфузионного соотношения при исходно выраженных нарушениях респираторного и микроциркуляторного газообмена, так и с реактивацией вторичной микрофлоры на фоне иммуносупрессивного эффекта таргетной антицитокиновой терапии. Вместе с тем на данный момент эффективность терапии синдрома высвобождения цитокинов при COVID-19 ингибиторами ИЛ-6 и его рецепторов не вызывает сомнения. В то же время феномен снижения насыщения крови кислородом после антицитокиновой терапии требует детального изучения как с позиций причин возникновения, так и с целью выявления клинико-лабораторных предикторов, указывающих на возможность уменьшения насыщения крови кислородом после введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов.

Цель исследования. Целью настоящего исследования было выявление клинико-лабораторных предикторов снижения насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В анализ были включены 54 истории болезни пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, которые проходили обследование и лечение в период с февраля по октябрь 2021 г. в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. При этом всем пациентам по показаниям вводили ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов (тоцилизумаб, олокизумаб или левилимаб). Диагноз заболевания у всех больных был верифицирован выявлением РНК SARS-CoV-2 в рото-/носоглотке с применением метода амплификации нуклеиновых кислот.

Пациенты с COVID-19 были распределены в две ис следуемые группы.

Группу сравнения (1-я группа) составили пациенты, у которых показатели SpO_2 сохранялись на прежнем уровне после применения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам в течение 3 дней с момента введения ($n = 27$).

Группа изучения (2-я группа) — пациенты, у которых выявили снижение насыщения крови кислородом (снижение SpO_2 ниже 95% при исходно нормальной сатурации или при сатурации ниже 95% снижение на 2% и более от исходной) в период 3 дней с момента введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам ($n = 27$).

Группы сформировали методом случайной выборки в соответствии с показателем насыщения крови кислородом, измеренным при помощи пульсоксиметра, при дыхании атмосферным воздухом. Все пациенты на момент введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов находились на стационарном лечении в клинике инфекционных болезней.

В обеих группах перед введением МКА сравнивали следующие критерии: возраст, пол, день болезни, день госпитализации, сопутствующие заболевания, наличие бактериальной инфекции различной локализации, показатели сатурации и температуры тела, проводимую терапию, изменения в легких при выполнении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, данные электрокардиографии (учитывали последние исследования перед введением МКА либо на следующий день после введения); показатели клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы.

Исходные характеристики пациентов с COVID-19, получавших таргетную антицитокиновую терапию ингибиторами ИЛ-6 или его рецепторов, представлены в табл. 1.

Медиана возраста всех исследуемых пациентов составила 57,2 (51; 65) года (Ме (LQ; UQ)), мужчин — 66,7% ($n = 36$), таргетную антицитокиновую терапию медианно назначали на 10-й (8; 12) день болезни, сатурация на момент введения МКА составляла 93% (92; 95), температура тела 38 °C (37,1; 38,5), клиническое ухудшение состояния пациентов в отделении (перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии) было у 12 (22,2%) пациентов, летальный исход у 4 (7,4%).

Все пациенты в процессе лечения в качестве противовоспалительной терапии получали глюкокортикоиды.

Группы пациентов на момент введения МКА против ИЛ-6 или его рецепторов статистически значимо не отличались по возрасту, полу, частоте летальных исходов (от всех причин за период госпитализации), дню болезни, показателям сатурации и температуры тела, сопутствующим заболеваниям (атеросклеротические изменения сосудов, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, патология почек и мочевыводящих путей, желчного пузыря и желчевыводящих путей, заболевания щитовидной железы, предстательной железы, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический геморрой,

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с COVID-19, получавших таргетную антицитокиновую терапию ингибиторами ИЛ-6 или его рецепторов

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 54)	1-я группа (сатурация сохранилась на прежнем уровне) (n = 27)	2-я группа (выявлено снижение сатурации) (n = 27)	p
Возраст, Me (LQ; UQ), годы	57,2 (51; 65)	57 (50; 68)	57,5 (51; 63)	0,891
Мужской пол, n (%)	36 (66,7)	20 (74,1)	16 (59,3)	0,248
День болезни на момент введения МКА, Me (LQ; UQ), день	10 (8; 12)	9 (8; 13)	10 (9; 12)	0,179
Летальный исход (от всех причин), n (%)	4 (7,4)	1 (3,7)	3 (11,1)	0,305
Суточная доза глюкокортикоидов (дексаметазон) в день введения МКА, Me (LQ; UQ), мг/сут	40 (40; 40)	40 (40; 40)	40 (40; 40)	0,918
SpO ₂ в день назначения МКА, Me (LQ; UQ), %	93 (92; 95)	93 (92; 95)	93 (92; 95)	0,864
Температура тела в день назначения МКА, Me (LQ; UQ), °C	38 (37,1; 38,5)	37,8 (37; 38,5)	38,2 (37,1; 38,6)	0,595
Изменения в легких на КТ груди, Me (LQ; UQ), % поражения	28 (20; 36)	26 (20; 36)	32 (16; 40)	0,531

варикозная болезнь вен нижних конечностей, подагра, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника), изменениями на КТ груди, частоте сердечных сокращений по результатам ЭКГ. На момент введения МКА дозы глюкокортикоидов, используемых с противовоспалительной целью, были одинаковыми в обеих группах.

Все исследуемые данные были внесены в информационную базу, созданную в программе Microsoft Office Excel 2007, статистический анализ которой выполняли при помощи программы StatSoft STATISTICA 10 Russian Portable 10 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Описательная статистика для выборок, согласованных с нормальным распределением, представлена средним арифметическим и стандартным отклонением. Описательная статистика негауссовых распределений включала медиану и верхние границы 1-го и 3-го квартилей. В случае количественных показателей различия между группами при нормальном распределении определяли при помощи t-критерия Стьюдента, при негауссовском распределении — по критерию Манна–Уитни. Нормальность выборок проверяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллефорса.

Описательная статистика качественных показателей представлена количеством (n) и процентами от общего для группы. Для выявления различий между группами в этом случае применяли точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона.

При проверке гипотез критический уровень значимости принимали менее 0,05. Так же для статистически значимых качественных показателей рассчитывали отношение шансов (ОШ).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, протокол №252 от 20.07.2021 г.

Результаты

В процессе исследования установлено, что в группе пациентов (n = 27), у которых не выявлено снижение по-

казателей сатурации на фоне введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам, реже наблюдали выраженное клиническое ухудшение (перевод в ОРИТ), в отличие от группы пациентов (n = 27), у которых отмечалось снижение показателей насыщения крови кислородом. Так, в 1-й группе 3 (11,1%) пациента были переведены в ОРИТ, а во 2-й группе — 9 из 27 пациентов (33,3%, p = 0,049), что может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе у пациентов из 1-й группы (табл. 2).

Кроме того, в табл. 2 представлены данные о том, что частота назначения антибактериальной терапии в период от первого дня госпитализации до момента введения тоцилизумаба, оклокизумаба или левилимаба была выше у пациентов 2-й группы (40,7%, p = 0,074), что свидетельствует, вероятно, о наличии бактериальной инфекции на момент проведения таргетной терапии.

Также у больных со снижением насыщения артериальной крови кислородом по сравнению с пациентами из 1-й группы чаще выявлялись следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца в 37 и 14,8% соответственно (p = 0,059), гипертоническая болезнь (ГБ) — 74,1 и 48,1% (p = 0,051), ожирение — 37 и 14,8% (p = 0,059), бронхиальная астма — 11,1 и 0% (p = 0,118), заболевания печени (жировая болезнь печени, стеатогепатит) — 25,9 и 7,4% соответственно (p = 0,071). Сочетания некоторых хронических заболеваний различались достоверно: ГБ и ИБС — 33,3 и 11,1% (p = 0,049), ГБ и ожирение — 37 и 7,4% (p = 0,009).

При оценке электрокардиографических изменений у пациентов, у которых после введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам снижалось насыщение крови кислородом, чаще были выявлены признаки гипертрофии левого желудочка (63% и 37%, p = 0,057), достоверно значимым оказалось наличие метаболических нарушений реполяризации (85,2% против 59,3%, p = 0,033), а также было обнаружено сочетание этих двух патологических изменений на ЭКГ (55,6 и 25,9%, p = 0,027).

В сравниваемых группах пациентов выявлены различия лабораторных показателей (табл. 3). Так, у боль-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, получавших МКА к ИЛ-6 или его рецепторам

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 54)	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 27)	p
Показатели течения и терапии заболевания				
День стационарного лечения на момент введения МКА, Ме (LQ; UQ), день	4 (2; 7)	3 (2; 6)	5 (3; 7)	0,069
> 2 дней стационарного лечения на момент введения МКА, n (%)	37 (68,5)	15 (55,6)	22 (81,5)	0,04
Неблагоприятный исход в отделении (перевод в ОРИТ), n (%)	12 (22,2)	3 (11,1)	9 (33,3)	0,049
Назначения антибиотиков до введения МКА, n (%)	16 (29,6)	5 (18,5)	11 (40,7)	0,074
Назначения антибиотиков после введения МКА, n (%)	20 (37)	8 (29,6)	12 (44,4)	0,26
Фоновые заболевания				
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (25,9)	4 (14,8)	10 (37)	0,059
Гипертоническая болезнь, n (%)	33 (61,1)	13 (48,1)	20 (74,1)	0,051
Гипертоническая болезнь и ИБС, n (%)	12 (22,2)	3 (11,1)	9 (33,3)	0,049
Ожирение, n (%)	14 (25,9)	4 (14,8)	10 (37)	0,059
ГБ и ожирение, n (%)	12 (22,2)	2 (7,4)	10 (37)	0,009
Бронхиальная астма, n (%)	3 (5,6)	0 (0)	3 (11,1)	0,118
Заболевания печени, n (%)	9 (16,7)	2 (7,4)	7 (25,9)	0,071
ЭКГ-изменения				
Гипертрофия левого желудочка на ЭКГ, n (%)	27 (50)	10 (37)	17 (63)	0,057
Метаболические нарушения реполяризации на ЭКГ, n (%)	39 (72,2)	16 (59,3)	23 (85,2)	0,033
Гипертрофия левого желудочка и метаболические нарушения реполяризации, n (%)	22 (40,7)	7 (25,9)	15 (55,6)	0,027
Нарушения внутрижелудочковой проводимости, n (%)	20 (37)	13 (48,1)	7 (25,9)	0,091

ных с феноменом «десатурации» после введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам по сравнению с пациентами из 1-й группы было выше количество лейкоцитов — $10,1 \times 10^9/\text{л}$ (6,35; 12,2) против $7 \times 10^9/\text{л}$ (5,77; 10,84) соответственно ($p = 0,052$), моноцитов, как в относительных значениях (6% (3,3; 9,2) и 5% (3; 6,3), $p = 0,093$), так и в абсолютных ($0,492 \times 10^9/\text{л}$ (0,318; 0,924) и $0,3 \times 10^9/\text{л}$ (0,209; 0,495), $p = 0,013$). Более того, содержание в крови моноцитов более $0,6 \times 10^9/\text{л}$ достоверно чаще наблюдали при нестабильных показателях SpO_2 (46,2% против 14,8%, $p = 0,014$).

При анализе биохимических показателей крови (табл. 4) установлено, что активность КФК более 270 МЕ/л выявили у 64,7% больных из 2-й группы и 33,3% пациентов из 1-й группы, $p = 0,077$. Концентрация альбумина у этих пациентов была ниже — 33,25 г/л

(32,15; 35,25) против 36,7 г/л (35,7; 40,5) ($p = 0,026$), как и D-димер — 330,5 нг/мл (260; 583,5) против 417,5 нг/мл (289; 950) ($p = 0,174$).

Гиперглекемия $\geq 5,9$ ммоль/л на момент введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов выявлена у 92,9% пациентов со снижением сатурации кислорода крови. При этом высокие значения глюкозы венозной крови зарегистрировали у 52,9% больных из 1-й группы, $p = 0,018$.

На основании полученных результатов рассчитаны отношения шансов развития феномена снижения насыщения крови кислородом после введения МКА (табл. 5):

При анализе факторов риска было выявлено, что введение ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов позднее второго дня стационарного лечения, сопровождающее наличие ГБ и ИБС либо ожирения, а также некоторых

Таблица 3

Показатели клинического анализа крови у пациентов с COVID-19, получавших МКА к ИЛ-6 или его рецепторам

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 54)	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 27)	p
Общее кол-во лейкоцитов, Ме (LQ; UQ), $\times 10^9/\text{л}$	9,09 (5,9; 11,3)	7 (5,77; 10,84)	10,1 (6,35; 12,2)	0,052
Моноциты, Ме (LQ; UQ), %	5 (3; 7)	5 (3; 6,3)	6 (3,3; 9,2)	0,093
Моноциты абс., Ме (LQ; UQ), $\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2; 0,7)	0,3 (0,209; 0,495)	0,492 (0,318; 0,924)	0,013
Моноциты $> 0,6 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	16 (30,2)	4 (14,8)	12 (46,2)	0,014
П/я нейтрофилы, Ме (LQ; UQ), %	3 (2; 5)	2 (2; 4)	4 (3; 6)	0,112
С/я нейтрофилы абс., Ме (LQ; UQ), $\times 10^9/\text{л}$	6,7 (4,5; 8,9)	5,81 (4,118; 8,2)	7,732 (4,984; 11,102)	0,071
Гранулоциты абс., Ме (LQ; UQ), $\times 10^9/\text{л}$	6,9 (4,7; 9,8)	5,81 (4,118; 8,9)	8,025 (5,175; 11,468)	0,068

Таблица 4

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19, получавших МКА к ИЛ-6 или его рецепторам

Характеристики пациентов	Все пациенты (n = 54)	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 27)	p
Глюкоза венозной крови $\geq 5,9$ ммоль/л на момент введения МКА, n (%)	22 (71)	9 (52,9)	13 (92,9)	0,018
Мочевина, Me (LQ; UQ), ммоль/л	6,23 (5,06; 8,13)	5,675 (4,525; 7,54)	6,89 (5,5; 8,66)	0,184
Альбумин, Me (LQ; UQ), г/л	36,1 (35,1; 39,6)	36,7 (35,7; 40,5)	33,25 (32,15; 35,25)	0,026
КФК, Me (LQ; UQ), МЕ/л	265,3 (106,95; 372,7)	221,3 (63,1; 309,1)	290,9 (121,7; 384,7)	0,164
КФК >270 МЕ/л, n (%)	16 (50%)	5 (33,3%)	11 (64,7%)	0,077
D-димер, Me (LQ; UQ), нг/мл	362,5 (279,5; 792)	417,5 (289; 950)	330,5 (260; 583,5)	0,174
D-димер < 900 нг/мл, n (%)	33 (82,5)	14 (70)	19 (95)	0,046

Таблица 5

Характеристики факторов риска, ассоциированных со снижением насыщения крови кислородом на фоне антицитокиновой терапии

Фактор риска	Отношение шансов (ОШ)	95% Доверительный интервал	p
> 2 дней стационарного лечения на момент введения МКА	3,52	1,026–12,073	0,04
Гипертоническая болезнь и ИБС	4,0	1,0–16,925	0,049
Гипертоническая болезнь и ожирение	7,353	1,429–37,848	0,009
Глюкоза венозной крови $\geq 5,9$ ммоль/л	11,556	1,223–109,190	0,018
Моноциты $>0,6 \times 10^9$ /л	4,929	1,327–18,307	0,014
Альбумин $\leq 35,1$ г/л	30,0	1,410–638,186	0,033

лабораторных маркеров в виде глюкозы венозной крови $\geq 5,9$ ммоль/л, моноцитов $>0,6 \times 10^9$ /л, альбумина $\leq 35,1$ г/л увеличивают риск развития феномена снижения насыщения крови кислородом в 3,52, 4,0, 7,353, 11,556, 4,929 и 30,0 раз соответственно (рисунок).

Обсуждение

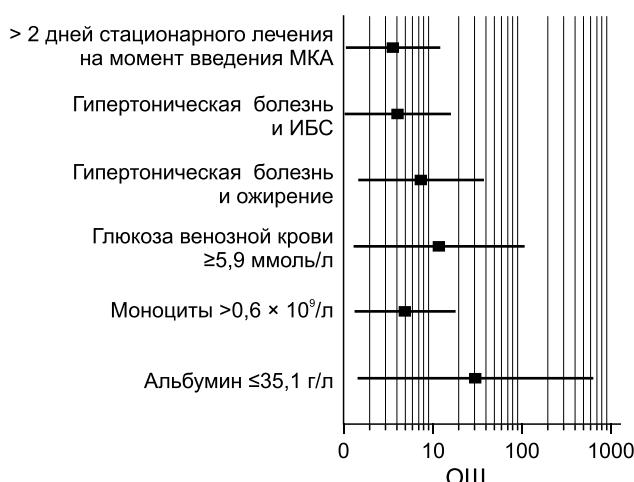
Один из эффектов ИЛ-6 заключается в активации воспалительного процесса в легких, который приводит к отеку интерстициальной ткани, миграции макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления с целью усиления кровотока для компенсации сниженной функции газообмена [4, 6, 7]. В тоже время вирус SARS-CoV-2 оказывает прямое дей-

ствие не только на альвеолоциты, но и на эндотелиоциты венул и артериол, способствуя тромбообразованию и перфузионным нарушениям. Противовоспалительный эффект ингибиторов ИЛ-6 или их рецепторов у ряда пациентов с COVID-19 приводит к быстрому купированию отека интерстиция, а значит и компенсаторных механизмов, направленных на улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения в уже поврежденных сосудах легких и альвеолах. Клинически этот феномен приводит к временному снижению оксигенации артериальной крови. В исследовании установлены предикторы, достоверно определяющие феномен снижения сатурации кислорода крови при применении МКА против ИЛ-6 или его рецепторов у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Так, в ходе исследования было установлено, что таргетная антицитокиновая терапия, начатая после 2-го дня стационарного лечения (с условием поступления в стационар на 9–10-е сутки болезни), в 3,52 раза увеличивает вероятность развития снижения насыщения крови кислородом.

Риск снижения сатурации кислорода крови на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов при наличии ГБ и ИБС или ожирения был выше в 4 и 7,353 раза соответственно, что в какой-то степени определяется более высокой исходной провоспалительной активностью у данных пациентов [16].

В ходе исследования выявлена взаимосвязь сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и риском развития феномена «десатурации» после проведения антицитокиновой терапии. Так, при ГБ один из элементов патогенеза — повышенная продукция ангиотензина II, который вызывает вазоконстрикцию.



Отношение шансов развития снижения насыщения крови кислородом на фоне применения МКА

При этом рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) связаны с расщеплением ангиотензина II до ангиотензина (1–7), который в свою очередь выполняет роль сосудорасширяющего средства с противовоспалительным действием. Вирус SARS-CoV-2 также использует в своем жизненном цикле рецепторы ACE2, связывается с ними и проникает в клетки, после чего приводит рецепторный механизм к протеолитической деградации [17]. Вероятно, при ГБ за счет повышенного давления отек интерстиция легких более выражен, вдобавок к этому снижена вазодилатация, то есть нарушена перфузия. У пациентов с ожирением адипоциты производят ИЛ-6 [16], а рецепторы ACE2 имеют более высокую экспрессию в адипоцитах [17], обусловливают эффекты, описанные при ГБ. Более того, ИЛ-6 усиливает инсулинерезистентность, ослабляя эффекты инсулина в жировой ткани и печени [16]. Помимо этого, пациенты с гипергликемией имеют более высокую экспрессию ACE2 [18]. R. Marfella и соавт. [19] сообщали, что ответ на терапию тоцилизумабом в значительной степени зависит от контроля уровня глюкозы. При этом у пациентов с гипергликемией, получавших тоцилизумаб, уровни ИЛ-6 были выше, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена. Кроме того, повышенный уровень глюкозы в крови может сам по себе вызвать воспалительную реакцию. Некоторыми исследователями было установлено, что при COVID-19 имеется тенденция к инсулинерезистентности, которая зависит от степени тяжести течения заболевания [20]. Имеющиеся на сегодняшний день данные соответствуют нашим наблюдениям — у пациентов с COVID-19 при концентрации глюкозы венозной крови $\geq 5,9$ ммоль/л вероятность развития феномена снижения насыщения крови кислородом в раннем периоде после антицитокиновой терапии в 11,556 раз выше.

Моноциты являются продуцентами ИЛ-6. Этот цитокин влияет на их активацию [7]. М.И. Шперлинг и соавт. [15] в своем исследовании показали, что на фоне ГКС у пациентов с COVID-19 уровень моноцитов превышает референтные значения. В нашей работе показано, что уровень моноцитов прямо коррелирует со снижением насыщения крови кислородом при применении ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов (ОШ = 4,929).

Альбумин определяет онкотическое давление, при его снижении происходит выход жидкой части крови в интерстиций и альвеолы, что способствует снижению функции газообмена, негативно влияя на перфузионно-вентиляционное соотношение. В настоящей работе установлено, что значения альбумина 35,1 г/л и ниже достоверно ассоциированы с развитием исследуемого нами феномена (ОШ = 30,0).

Заключение

В результате выполненного исследования выявлены факторы, которые влияют на снижение насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов.

Перед принятием решения о введении данных препаратов помимо оценки критериев назначения МКА

против ИЛ-6 и его рецепторов целесообразно дополнительно оценить (для достижения наилучшего эффекта от таргетной терапии) наличие сопутствующих заболеваний (в первую очередь, ГБ, ИБС, ожирение), а также учесть факт наличия бактериальной инфекции различной локализации, провести ЭКГ, выполнить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и обратить внимание на количество лейкоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и гранулоцитов и некоторые показатели биохимического исследования крови (глюкоза, альбумин, креатинфосфокиназа, D-димер). Особо следует отметить, что проведение таргетной антицитокиновой терапии наиболее безопасно до 3-го дня стационарного лечения при условии госпитализации на 9–10-е сутки болезни. Также целесообразно скорректировать гипогликемическую терапию с целью достижения оптимального значения глюкозы ниже 5,9 ммоль/л в венозной крови.

При наличии факторов риска снижения сатурации кислорода крови целесообразно после введения МКА динамически наблюдать пациентов на предмет снижения насыщения крови кислородом, увеличить кратность ее измерения в ближайшие 3 дня и обязательно использовать инсуффляцию увлажненным кислородом через лицевую маску.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weekly epidemiological update on COVID-19 — 22 February 2022. WHO. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-february-2022> (date of access: 25.02.2022 г.)
2. Под редакцией Д.В. Тришкина. Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации. Версия 3 от 08.10.2021. Методические рекомендации. Москва, ГВМУ. 2021:64. [Edition by D.V. Trishkin. Standard of diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) in the Armed Forces of the Russian Federation. Version 3 08.10.2021. Guidelines. Moscow, GVMU. 2021:64 (In Russian)]
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-15 (22.02.2022). Москва, Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2022:245. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version-15 (22.02.2022). Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation. 2022:245. (In Russian)]
4. Diamanti A.P., Rosado M.M., Pioli C., Sesti G., Laganà B. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(9):1–18. DOI: 10.3390/ijms21093330
5. Zhou Z., Price C.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 Opinion on Investigational Drugs.* 2020;20(12):1407–1412. DOI: 10.1080/13543784.2020.1840549
6. Majidpoor J., Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;145(112419):1–12. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112419
7. Choy E., Rose-John S. Interleukin-6 as a Multifunctional Regulator: Inflammation, Immune Response, and Fibrosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders.* 2017;2(2):1–5. DOI: 10.5301/jsrd.5000265

8. Shankar-Hari M., Vale C.L., Godolphin P.J., Fisher D., Higgins J.P.T., Spiga F., Savovic J., Tierney J., Baron G., Benbenishty J.S., Berry L.R., Broman N., Cavalcanti A.B., Colman R., DeBuyser S.L., Derde L.P.G., Domingo P., Omar S.F., Fernandez-Cruz A., Feuth T., Garcia F., Garcia-Vicuna R., Gonzalez-Alvaro I., Gordon A.C., Haynes R., Hermine O., Horby P.W., Horick N.K., Kumar K., Lambrecht B.N., Landray M.J., Leal L., Lederer D.J., Lorenzi E., Mariette X., Merchant N., Misran N.A., Mohan S.V., Nivens M.C., Oksi J., Perez-Molina J.A., Pizov R., Porcher R., Postma S., Rajasuriar R., Ramanan A.V., Ravaud P., Reid P.D., Rutgers A., Sancho-Lopez A., Seto T.B., Sivapalasingam S., Soini A.S., Staplin N., Stone J.H., Strohbehn G.W., Sunden-Cullberg J., Torre-Cisneros J., Tsai L.W., Hoogstraten H., Meerten T., Veiga V.C., Westerweel P.E., Murthy S., Diaz J.V., Marshall J.C., Sterne J.A.C. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330
9. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., Mazurov V.I., Musaev G.H., Moiseeva O.M., Pasechnik E.S., Popov V.V., Smolyarchuk E.A., Gordeev I.G., Gilyarov M.Yu., Fomina D.S., Seleznev A.I., Linkova Y.N., Dokukina E.A., Eremeeva A.V., Pukhtinskaya P.S., Morozova M.A., Zinkina-Orikhan A.V., Lutckii A.A. The efficacy and safety of levimilab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflammation Research*. 2021;70:1233–1246. DOI: 10.1007/s00011-021-01507-5
10. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибылкова О.В., Слепцова С.С., Стребкова Е.А., Худякова Е.А., Симакова А.И., Рабец С.Ю., Тихонова Е.П., Курмаева Д.Ю., Петрушин М.А., Машков А.С., Гаязова Е.В., Яшева И.В., Андреев М.А., Хиновкер В.В., Карпунин А.Ю., Бережанский Б.В. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. Терапевтический архив. 2020;92(12):148–154. [Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribylkova O.V., Slepcova S.S., Strebkova E.A., Hudjakova E.A., Simakova A.I., Rabec S.Ju., Tihonova E.P., Kurmaeva D.Ju., Petrushin M.A., Mashkov A.S., Gajazova E.V., Jasheva I.V., Andreev M.A., Hinovker V.V., Karpunin A.Ju., Berezhanskij B.V. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic archive*. 2020;92(12):148–154. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522
11. Лекарственная терапия при COVID-19: Вариативные рекомендации. 24 сентября 2022. ВОЗ. 2022. [Therapeutics and COVID-19: Living guideline. September 24, 2022. WHO. 2022. (In Russian). [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345356/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3-rus.pdf> (date of access: 20.02.2022 г.)]
12. Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., Savoldi L., Bruzzi P., Boni F., Braglia L., Turrà C., Ballerini P.F., Sciascia R., Zammarchi L., Para O., Inojosa W.O., Ravagnani V., Salerno N.D., Sainaghi P.P., Brignone A., Codeluppi M., Teopompi E., Milesi M., Bertomoro P., Claudio N., Salio M., Falcone M., Cenderello G., Donghi L., Bono V.D., Colombelli P.L., Angheben A., Passaro A., Secondo G., Pascale R., Piazza I., Facciolongo N., Costantini M. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24–31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
13. Okoh A.K., Bishburg E., Grinberg S., Nagararkanti S. Tocilizumab use in COVID-19-associated pneumonia. *J. Med. Virol*. 2021;93(2):1023–1028. DOI: 10.1002/jmv.26471
14. Knorr J.P., Colom V., Mauriello C.M., Ha S. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single-center observational analysis. *J. Med. Virol*. 2020;92(11):2813–2820. DOI: 10.1002/jmv.26191
15. Шперлинг М.И., Ковалев А.В., Сукачев В.С., Власов А.А., Поляков А.С., Носков Я.А., Морозов А.Д., Мерзляков В.С., Зиягинцев Д.П., Козлов К.В., Жданов К.В. Моноцитоз у больных коронавирусной пневмонией на фоне лечения глюкокортикоидами. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021;23(4):105–112. [Shperling M.I., Kovalev A.V., Sukachev V.S., Vlasov A.A., Poljakov A.S., Noskov Ya.A., Morozov A.D., Merzljakov V.S., Zvajagincev D.P., Kozlov K.V., Zhdanov K.V. Monocytosis in patients with coronavirus pneumonia after treatment with glucocorticoids. *Vestnik Rossijskoj Voennno-meditsinskoy akademii*. 2021;23(4):105–112 (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47813439> (date of access: 25.02.2022 г.)
16. Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Клиницист*. 2020;14(3–4):14–21. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633. [Topolyanskaya S.V. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *The Clinician*. 2020;14(3–4):14–21. (In Russian)]
17. Swamy S., Koch C.A., Hannah-Shmouni F., Schiffirin E.L., Klubo-Gwiezdzinska J., Gubbie S. Hypertension and COVID-19: Updates from the era of vaccines and variants. *J. Clin. Transl Endocrinol*. 2022;27(100285):1–7. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100285
18. Targher G., Mantovani A., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Byrne C.D., Zheng K.I., Chen Y.P., Eslam M., George J., Zheng M.H. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metab*. 2020;46(4):335–337. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.001
19. Marfella R., Paolissio P., Sardu C., Bergamaschi L., D'Angelo E.C., Barbieri M., Rizzo M.R., Messina V., Maggi P., Coppola N., Pizzi C., Biffi M., Viale P., Galié N., Paolissio G. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *Diabetes Metab*. 2020;46(5):403–405. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.005
20. Козлов К.В., Ратникова А.К., Гривевич В.Б., Кравчук Ю.А., Миклуш П.И. Микробиота и кишечная проницаемость как драйверы гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии*. 2021;13(4):57–65. [Kozlov K.V., Ratnikova A.K., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Miklush P.I. Microbiota and intestinal permeability as drivers of gastroenterological manifestations of new coronavirus infection (COVID-19). *Journal Infectology*. 2021;13(4):57–65 (In Russian)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-57-65

Поступила 25.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Жданов Константин Валерьевич (Zhdanov Konstantin V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-3679-1874>

Козлов Константин Вадимович (Kozlov Konstantin V.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-4398-7525>

Миклух Пантелей Игоревич (Miklush Pantelei I.) — кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-5668-462X>

Львов Николай Иванович (Lvov Nikolay I.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0003-4254-229X>

Мальцев Олег Вениаминович (Maltsev Oleg V.) — канд. мед. наук, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-6286-9946>

Шарабханов Валерян Валерьевич (Sharabhanov Valerian V.) — канд. мед. наук, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-0526-6006>

Юркаев Игорь Михайлович (Yurkaev Igor M.) — канд. мед. наук, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-3858-5660>

Крумгольц Вячеслав Францискович (Krumgoltz Vyacheslav F.) — канд. мед. наук, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, <http://orcid.org/0000-0002-9162-2256>