

Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6

Е.Л.Насонов^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Пандемия коронавирусной болезни-2019 (COVID-19) привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. Поскольку при COVID-19 именно гипериммунный ответ, получивший наименование синдром «цитокинового шторма», составляет основу патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции при COVID-19. При этом особенно привлекательной является возможность репозиционирования (drug repurposing) некоторых широкоприменяемых для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) противовоспалительных лекарственных препаратов, включая глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты и таргетные базисные противовоспалительные препараты. В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при ИВРЗ и COVID-19, большое значение придается провоспалительному цитокину интерлейкину (IL)-6. Разработка и внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ), ингибирующих активность IL-6, относится к числу крупных достижений в лечении ИВРЗ, а в последние годы — критических состояний в рамках синдрома «цитокинового шторма», в т. ч. при COVID-19. В обзоре обсуждаются материалы многочисленных исследований, посвященных проблемам эффективности и безопасности мАТ к рецептору IL-6 (тоцилизумаб) и других мАТ, ингибирующих активность этого цитокина при COVID-19. Несмотря на эффективность ингибирования IL-6 у пациентов с тяжелым течением COVID-19, требуется дальнейшее изучение многих теоретических и клинических проблем иммунопатологии и фармакотерапии этого заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, интерлейкин-6, тоцилизумаб.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 629–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644

Coronavirus disease-2019 (COVID-19): value of IL-6 inhibitors

Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹ V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute: Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

² I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has drawn attention to new clinical and fundamental issues in the immunopathology of human diseases. Since in COVID-19 it is the “hyperimmune” response, called cytokine storm syndrome, which forms the basis of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiorgan dysfunction in COVID-19, special attention is drawn to the possibility of “repurposing” (drug repurposing) of some widely used for treatment immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) anti-inflammatory drugs, including glucocorticoids (GC), disease-modified anti-rheumatic drugs (DMARDs), biologic agents and “targeted” DMARDs. In the spectrum of cytokines involved in the pathogenesis of cytokine storm syndrome in IMIRDs and COVID-19, great importance is attached to the pro-inflammatory cytokine, interleukin IL-6. The development and introduction into clinical practice of monoclonal antibodies (mAbs) that inhibit the activity of IL-6 are among the major advances in the treatment of IMIRDs, and in recent years, critical conditions within the framework of the cytokine storm syndrome, including in COVID-19. The review discusses the materials of numerous studies devoted to the problems of the efficacy and safety of mAbs to the IL-6 receptor (tocilizumab) and other mAbs that inhibit the activity of this cytokine in COVID-19. Despite the effectiveness of inhibiting IL-6 in patients with severe COVID-19, many theoretical and clinical problems of immunopathology and pharmacotherapy of this disease require further study.

Key words: COVID-19, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, interleukin 6, tocilizumab.

Conflict of interests. The author declares the absence of conflict of interests.

For citation: Nasonov E.L. Coronavirus disease-2019 (COVID-19): value of IL-6 inhibitors. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 629–644 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [1, 2] привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. Уникальный опыт, накопленный ревматологами в процессе изучения патогенети-

ческих механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), имеет большое значение для расшифровки природы патологических процессов, составляющих основу тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19,

и способствует совершенствованию их терапии [3, 4]. Поскольку у пациентов с COVID-19 именно «гипериммунный» ответ, а не только цитопатическое действие самого вируса, составляет основу патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и мультиорганной дисфункции при COVID-19 [5], особое внимание привлекает возможность «репозиционирования» (*drug repurposing*) некоторых широкоприменяемых в ревматологии противовоспалительных лекарственных препаратов [6], включая глюкокортикостероиды (ГКС), базисные, таргетные базисные и генно-инженерные биологические противовоспалительные препараты [3, 4, 7].

Патогенетические механизмы COVID-19 обобщены в серии обзоров [8, 9]. Напомним, что этиологическим фактором COVID-19 является вирус SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*), в первую очередь инфицирующий пневмоциты типа II и другие клетки, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ II), выполняющий функцию вирусного рецептора. Репликация SARS-CoV-2 оказывает цитопатическое действие на клетки-мишени, вызывая их пироптоз (провоспалительная форма программируемой гибели клеток – апоптоза), индуцирующий синтез интерлейкина (IL)-1 и других провоспалительных цитокинов миелоидными клетками в рамках координированной активации врожденного и приобретенного иммунного ответа. При этом SARS-CoV-2 подавляет синтез интерферона (IFN) типа I (IFN- α и - β), ослабляя тем самым противовирусный иммунный ответ [10]. Это, в свою очередь, способствует неконтролируемой репликации вируса и, как следствие, прогрессированию иммуновоспалительного процесса, кульминацией которого является развитие синдрома «цитокинового шторма» [11–14]. К клинко-патогенетическим вариантам этого синдрома относят первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [15], синдром активации макрофагов [16–18] и синдром высвобождения цитокинов как осложнение CAR-T-клеточной терапии (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*) онкологических заболеваний [19]. Этот синдром, с одной стороны, относится к числу наиболее тяжелых осложнений некоторых ИВРЗ, а с другой – может быть следствием (стадией прогрессирования) COVID-19, проявляясь развитием ОРДС, коагулопатии и мультиорганной дисфункции [20–22].

Патогенетическую основу синдрома «цитокинового шторма» составляет дерегуляция синтеза широкого спектра цитокинов (как провоспалительных и иммунорегуляторных, так и противовоспалительных) и хемокинов, отражающая патологическую активацию врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета. К ним относятся IL-1, -2, -6–10, -12, -17, -18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ) КСФ, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IFN- γ -индуцируемый белок-10, моноцитарный хемотаксический белок-1, макрофагальный воспалительный белок-1 α , хемокины (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10

и др.). При COVID-19 выраженное увеличение концентрации этих цитокинов (в различной степени и в разных сочетаниях) особенно характерно для тяжелой и критической форм этой патологии [23–26]. К характерным иммунопатологическим нарушениям при тяжелом течении COVID-19 относятся выраженная лимфопения, снижение числа CD4⁺ Т-клеток, CD8⁺ Т-клеток, Т-регуляторных клеток, В-клеток, моноцитов, эозинофилов и базофилов в периферической крови, гиперэкспрессия маркеров «истощения» и др. на мембране естественных киллерных клеток и CD8⁺ Т-клеток. Выявляются биомаркеры, свидетельствующие об активации Th17-типа иммунного ответа, а именно – экспансия в периферической крови патогенных CCR4⁺CCR6⁺ Th17-клеток [27, 28], а также Т-клеток, синтезирующих ГМ КСФ, который, активируя CD14⁺CD16⁺-моноциты, индуцирует продукцию IL-6 и других провоспалительных медиаторов [29].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при ИВРЗ [30, 31] и COVID-19 [32, 33], большое значение придается IL-6. Биологические эффекты и молекулярные механизмы действия IL-6, который функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных «нормальных» и патологических биологических процессов (воспаление, метаболизм, психосоматические реакции и др.) (см. рисунок), определяются его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию различных иммунных и неиммунных клеток организма человека [34–36]. Его плеiotропные характеристики определяются уникальной сигнальной системой, включающей IL-6-рецепторы (IL-6R) и нисходящие (downstream) сигнальные молекулы. IL-6R состоит из двух цепей: IL-6-связывающей цепи (IL-6R α) и трансмембранного белка gp130 (130 kDa *glycoprotein*; IL-6R β), который является сигнальным рецептором. Мембранный IL-6R α (mIL-6R α) экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, CD4 Т-клетки, гепатоциты, подоциты, мегакариоциты и специализированные клетки эпителия кишечника), в то время как gp130 (IL-6R β) присутствует практически на всех клетках организма человека. Инициация сигнального каскада, индуцированного IL-6, начинается после связывания комплекса IL-6–6R с gp130, который, подвергаясь димеризации, приводит к активации янус-киназ (*Janus kinases*, JAK) -1 и -2 за счет фосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматического участка gp130. Как уже отмечалось, большинство клеток организма человека не экспрессируют mIL-6R α , а следовательно, устойчивы к биологическим эффектам IL-6. Однако в кровяном русле и тканях присутствует растворимая (r) форма IL-6R α , которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого Zn²⁺ металлопротеиназой ADAM (*A Disintegrin and Metalloproteinase domain*) -10 и -17, и, в меньшей степени, «альтернативного сплайсинга» информационной (и) РНК. pIL-6R α предохраняет IL-6 от фер-

ментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыворотке и, что самое главное, в комплексе с IL-6 обладает способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют mIL-6R α . Этот процесс получил название «транс-сигнализация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием IL-6 с mIL-6R, определяется как классическая (цис-) сигнализация. Полагают, что транс-сигнализация определяет патогенные эффекты IL-6 в большей степени, чем классическая сигнализация. В то же время классическая сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании патогенных Th17- и Th22-клеток и подавлении Т-регуляторных клеток. Недавно охарактеризован новый механизм сигнализации IL-6 — транспрезентация (*trans-presentation*), суть которой заключается в том, что IL-6 связывается IL-6R α на мембране специализированных дендритных клеток и презентуется гомодимеру gp130, который экспрессируется на поверхности близко расположенных Т-клеток. Именно этот механизм, как полагают, играет основную роль в реализации потенциала IL-6 в отношении формирования патогенной субпопуляции Th17-клеток [37].

Предположение о важной роли IL-6 в иммунопатогенезе COVID-19 подкрепляется данными многочисленных исследований, свидетельствующими об увеличении концентрации этого цитокина в сыворотке крови [23, 38–40]. По данным метаанализа, у пациентов ($n = 1\,302$) при тяжелом течении COVID-19 уровень IL-6 был в 3 раза выше такового при легком / среднетяжелом течении заболевания ($p < 0,001$); его базальная концентрация коррелирует с развитием двустороннего поражения легких

($p = 0,001$) и выраженностью лихорадки ($p = 0,001$) [41]. По данным метаанализа [42] ($n = 1\,426$) средняя базальная концентрация IL-6 при тяжелом течении COVID-19 была достоверно выше, чем при легком / среднетяжелом ($p < 0,001$), что достоверно ассоциируется с увеличением летальности ($p = 0,03$). При тяжелой COVID-19-пневмонии в сыворотках пациентов выявляется РНК SARS-CoV-2 (РНКмия) в сочетании с выраженным увеличением концентрации IL-6 [43]. Это соответствует концепции о «вирусном сепсисе» как ведущей причине развития синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 [44].

Разработка и внедрение в клиническую практику МАТ, ингибирующих все пути сигнализации IL-6, относится к числу крупных достижений в лечении ИВРЗ [31, 35, 45–47], а в последние годы — и критических состояний в рамках синдрома «цитокинового шторма» [48], в т. ч. при COVID-19 [39, 49, 50]. К ним относятся (табл. 1) тоцилизумаб (ТЦЗ; *Tocilizumab*, Актемра, *Roche*, Швейцария), сарилумаб (САР; *Sarilumab*, Кефзара, «Санофи-Авентис» Франция) и в последние годы — силтуксимаб (СЛТ). Недавно для лечения ревматоидного артрита (РА) зарегистрирован российский препарат — олокизумаб (Артлегия, «Р-Фарм»), блокирующий не IL-6R, а IL-6. Завершается фаза II рандомизированного контролируемого исследования российского препарата (Левилимаб, BCD-089, БИОКАД), представляющего собой человеческие МАТ к IL-6R при РА. Хотя в настоящее время ингибиторы IL-6 не получили официальной регистрации для использования при COVID-19, эти препараты (в первую очередь ТЦЗ) начали применять по незарегистрированным показаниям (off-label) для лечения пациентов с наи-

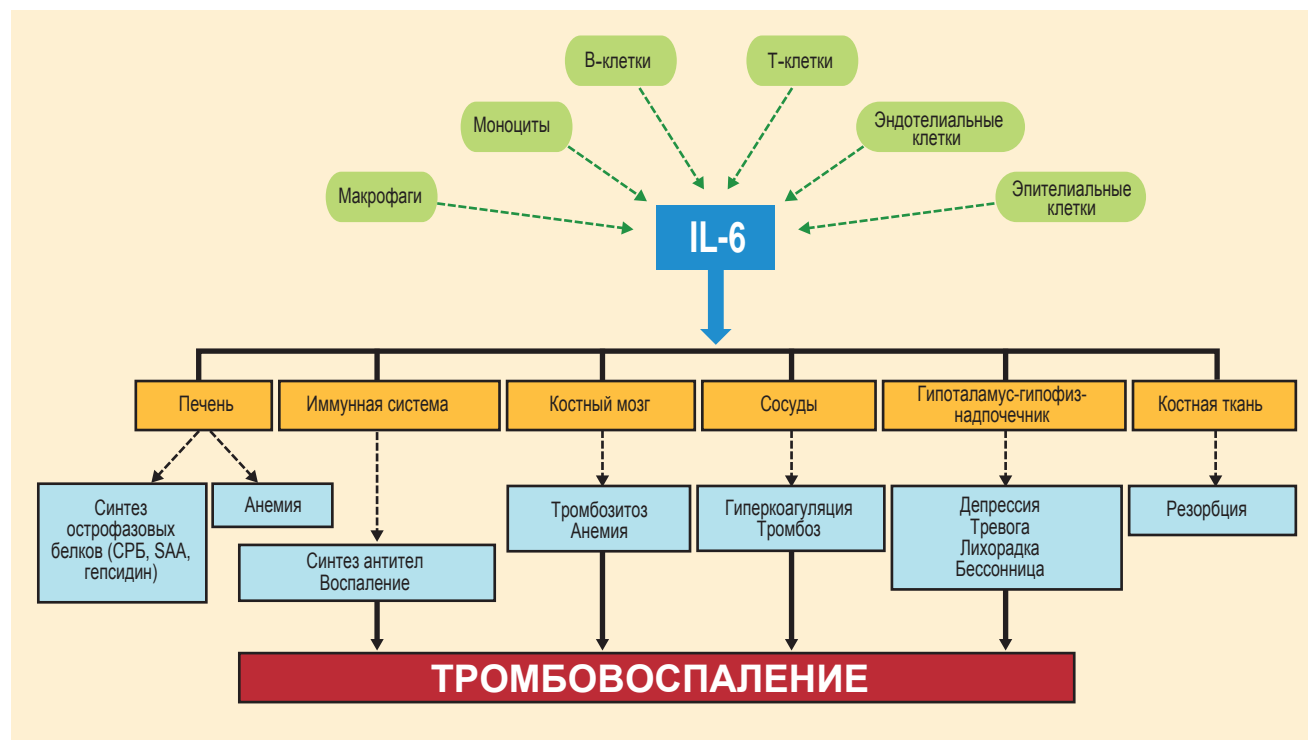


Рисунок. Основные эффекты интерлейкина-6
Figure. Main effects of interleukin-6

Таблица 1
Сравнительная характеристика ингибиторов IL-6
Table 1
Comparative characteristics of IL-6 inhibitors

Характеристики	Тоцилизумаб	Сарилумаб	Силтуксимаб
Тип антител	Гуманизированные, IgG1	Человеческие, IgG1	Гуманизированные, IgG1κ
Терапевтическая мишень	pIL-6P, mIL-6P	pIL-6P, mIL-6P	Циркулирующий IL-6
Блокирование сигнализации	Цис-, транс-сигнализация	Цис-, транс-сигнализация	Цис-сигнализация
Путь введения	Внутривенно и подкожно	Подкожно	Внутривенно
Стандартная доза	8 мг / кг / мес. внутривенно; 162 мг подкожно 1 раз в неделю	150 или 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед.	11 мг / кг 1 раз в 3 нед.
Время достижения C_{max}	2,8 суток подкожно	2–4 суток подкожно	Нет данных
Объем распределения, л	6,4 подкожно	8,3 подкожно	4,5
Период полувыведения, дней	≤ 12	≤ 10	20,6
Официальные показания	Ревматоидный артрит, системный и полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит, гигантоклеточный артериит, синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии	Ревматоидный артрит	Мультицентрическая болезнь Кастлемана (HIV-негативная и HHV-8-негативная)

более тяжелым течением этой патологии, нередко по жизненным показаниям.

Материалы, касающиеся оценки эффективности и безопасности ТЦЗ [51–89], САР [90–93] и СЛТ [94] при COVID-19, представлены в многочисленных проспективных и ретроспективных исследованиях.

Тоцилизумаб

Несравнительные (single arm) исследования тоцилизумаба

В исследование *P.Luo et al.* [51] были включены 15 пациентов. Дозы ТЦЗ варьировались от 80 до 600 мг (внутривенно однократно). Трое пациентов с критической формой COVID-19 умерли на 6-й ($n = 2$) и 7-й день ($n = 1$), у 1 отмечено нарастание тяжести заболевания. У остальных пациентов, в т. ч. у 3 из 7 в критическом и у всех — в тяжелом / умеренно тяжелом состоянии, отмечены стабилизация или клиническое улучшение. Интересно, что летальность ассоциировалась с отсутствием положительной динамики концентрации С-реактивного белка (СРБ) и IL-6. *X.Xu et al.* [52] представили материалы ретроспективного анализа результатов лечения ТЦЗ пациентов с COVID-19 ($n = 21$) — путем однократной ($n = 18$) и 2-кратной ($n = 3$) инфузии в пределах 12 ч. Уже в первый день после инфузии ТЦЗ у всех пациентов наблюдались нормализация температуры тела, снижение выраженности общих симптомов, уменьшение потребности в инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) (в течение 5 дней — у 75 % пациентов), исчезновение признаков «матового стекла» по данным компьютерной томографии (КТ) ($n = 19$), а также нормализация уровня лимфоцитов и концентрации СРБ (84,2 %). В среднем через 15,1 дня пациенты были выписаны из стационара. По мнению авторов, лечение ТЦЗ следует начинать как можно раньше при наличии признаков трансформации среднетяжелой степени заболевания в тяжелую, обнаружении диффузных очагов «матового стекла» в легких

и повышении концентрации IL-6. *S.Scarscia et al.* [53] провели проспективное многоцентровое исследование ТЦЗ, в которое были включены 63 пациента с тяжелым течением COVID-19. Введение ТЦЗ привело к положительной динамике PaO_2 / FiO_2 (индекс оксигенации) со 152 ± 52 до $283,73 \pm 115,8$ через 7 дней и до $302,2 \pm 126$ через 14 дней ($p < 0,05$) соответственно. Общая летальность составила 11 % и ассоциировалась с высоким базальным уровнем D-димера, но не IL-6. Инициация терапии ТЦЗ в первые 6 дней от момента госпитализации увеличивала вероятность выживаемости (относительный риск (ОР) — 2,2; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,3–6,7; $p < 0,05$). По данным ретроспективного исследования *R.Alattar et al.* [54], наблюдавших 25 пациентов с COVID-19, в целом по группе лечение ТЦЗ ассоциировалось с нормализацией температуры тела, снижением концентрации СРБ со 193 до < 6 мг / л ($p = 0,0001$), положительной динамикой патологии легких у 44 % через 7 дней и у 68 % пациентов — через 14 дней. Число пациентов, находившихся на ИВЛ, снизилось с 84 до 60 % через 7 дней и до 28 % через 16 дней ($p = 0,001$). За время наблюдения 9 (36 %) больных были выписаны из стационара, летальный исход зафиксирован в 3 случаях. *B.B.Uysal et al.* [55] отметили выраженную положительную динамику у 10 из 12 пациентов с COVID-19-пневмонией после инфузии ТЦЗ, проявляющуюся в нормализации показателя сатурации кислородом (с $87,58 \pm 3,12$ до $94,42 \pm 1,00$ %), нормализации температуры тела, концентрации СРБ. Эти больные были выписаны из стационара в течение 18 дней.

Интересные данные получены *R.Marfella et al.* [56], которые обнаружили достоверное ухудшение исходов на фоне лечения ТЦЗ у пациентов с COVID-19 с гипергликемией по сравнению с нормогликемией ($p < 0,009$). Эффективность ТЦЗ при тяжелой COVID-19-пневмонии (потребность в высокоскоростном назальном потоке или ИВЛ, СРБ > 40 мг / л; сатурация кислородом < 93 %) оценена *V.Morena et al.* [57], наблюдавшими 51 пациента. В течение 7 дней

после внутривенной инфузии ТЦЗ отмечено достоверное снижение выраженности лихорадки, концентрации СРБ и увеличение уровня лимфоцитов ($p < 0,001$). Через 3–4 дня у 67 % наблюдаемых отмечено снижение тяжести пневмонии, 31 – выписан из стационара, у 17 (33 %) имело место ухудшение, а у 14 (27 %) – летальный исход. Риск летальности был достоверно выше у пациентов, исходно нуждающихся в ИВЛ (83,3 %), по сравнению с больными, которым было достаточно неинвазивной кислородной поддержки (20 %) ($p = 0,0001$). Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были увеличение концентрации печеночных ферментов (29 %), тромбоцитопения (14 %) и грибковая инфекция (27 %). Эти данные привлекают внимание к ограниченной эффективности ТЦЗ у пациентов с критическим течением COVID-19-пневмонии, нуждающихся в ИВЛ и высоком риске инфекционных осложнений.

P.Toniati et al. [58] представили материалы проспективного наблюдения 100 человек с COVID-19 и тяжелым ОРДС, нуждающихся в ИВЛ: 43 пациента получили инфузии ТЦЗ в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ), а остальные 57 – в терапевтическом отделении. Из 57 больных у 37 (65 %) отмечено улучшение, позволившее перейти на неинвазивную вентиляцию легких, 7 оставались в стабильном состоянии, а у 13 (23 %) отмечено ухудшение (10 скончались, 3 переведены в ОИТ). В группе пациентов ($n = 43$), находившихся в ОИТ, у 32 (74 %) отмечено улучшение (у 17 была прекращена ИВЛ), 2 оставались в стабильном состоянии, а у 10 отмечен летальный исход. В целом по группе в течение 10 дней улучшение или стабилизация достигнуты у 77 (77 %) человек, у 66 из которых была явная положительная КТ-динамика, проявляющаяся в исчезновении признаков «матового стекла» в легких; 15 выздоровели и выписались из клиники. Ухудшение состояния отмечено у 33 (33 %) пациентов, из которых 20 скончались. По данным *C.C.Price et al.* [59], назначение ТЦЗ ($n = 153$) у пациентов с тяжелым COVID-19 ассоциировалось с улучшением выживаемости (83 %), которая не отличалась от таковой у больных (91 %) с нетяжелой формой заболевания ($p = 0,11$). У пациентов, получавших ТЦЗ и которым потребовалось проведение ИВЛ, выживаемость составила 75 %. Лечение ТЦЗ не сопровождалось развитием тяжелых НЛР.

Сравнительные (стандартная терапия) исследования тоцилизумаба

M.Roumier et al. [64] применили ТЦЗ у 30 пациентов с COVID-19-пневмонией, у которых имело место быстрое нарастание легочной недостаточности. Группу сравнения составили 29 больных, соответствующих основной группе по основным демографическим показателям и тяжести заболевания. Через 8 (6,0–9,75) дней в основной группе по сравнению с контролем отмечено снижение потребности в ИВЛ (отношение шансов (ОШ) – 0,42; 95%-ный ДИ – 0,20–0,89;

$p = 0,025$), а также летальности (ОШ – 0,25; 95%-ный ДИ – 0,05–0,95; $p = 0,04$). Среди пациентов, которым не требовалось пребывание в ОИТ (23 человека основной группы и 16 – группы сравнения), отмечено снижение риска последующего перевода в ОИТ (ОШ – 0,17; 95%-ный ДИ – 0,06–0,48; $p = 0,0001$). Переносимость ТЦЗ была хорошей. Только у 1 пациента отмечено увеличение концентрации печеночных ферментов, а еще у 1 развилась умеренная пневмония.

Представляют интерес материалы ретроспективного анализа 111 больных, из которых 42 получали лечение ТЦЗ, а 69 – стандартную терапию [65]. В группе, которой назначали ТЦЗ ($n = 42$), все получали противовирусную терапию и 40 % – ГКС. В группе ТЦЗ 62 % пациентов находились на ИВЛ, у 3 наступил летальный исход (в среднем в течение 17,8 дня наблюдения), 7 из 26 оставались на ИВЛ, а у 17 из 26 развилась бактериальная суперинфекция. В группе стандартной терапии летальных исходов и бактериальной инфекции не отмечено. В то же время у больных в группе ТЦЗ базальная концентрация СРБ, IL-6 ($p < 0,001$) и нейтрофилов ($p = 0,04$) была достоверно выше, а лимфоцитов ($p < 0,0001$) – достоверно ниже у тех, кто находился на ИВЛ, чем у не нуждающихся в ИВЛ.

В открытое исследование случай-контроль были включены 86 пациентов, среди которых 21 получал ТЦЗ. Установлено, что его применение ассоциировалось с 75%-ным снижением риска летальности (ОР – 0,25; 95%-ный ДИ – 0,07–0,90) [66]. *E.C.Somers et al.* [67] провели исследование эффективности ТЦЗ у пациентов с COVID-19, которые нуждались в ИВЛ ($n = 78$). В группу сравнения вошли 76 человек, не получавших лечение этим препаратом. Средняя длительность динамического наблюдения составила 47 (28–67) дней. У пациентов, пролеченных ТЦЗ, имело место достоверное снижение риска летальности (ОР – 0,54; 95%-ный ДИ – 0,029–1,00). Частота летальных исходов составила в сравниваемых группах 18 vs 36 % соответственно ($p = 0,01$). Важным свидетельством эффективности терапии ТЦЗ было увеличение числа выписанных из стационара (56 vs 40 %; $p = 0,04$), а также меньшее число больных, нуждающихся в ИВЛ в течение периода наблюдения (18 vs 47 %). В то же время у тех, кто получал ТЦЗ, отмечено 2-кратное нарастание риска суперинфекции (54 vs 26 %; $p < 0,001$), в первую очередь вентилятор-ассоциированной пневмонии (45 vs 20 %; $p < 0,001$), в обеих группах в большинстве случаев связанной с золотистым стафилококком. Примечательно, что в группе получавших ТЦЗ развитие суперинфекции не влияло на летальные исходы (22 vs 15 %; $p = 0,42$).

R.Carpa et al. [68] оценили исходы COVID-19-пневмонии у 85 пациентов, среди которых 62 получали лечение ТЦЗ в комбинации со стандартной терапией (ГКС, лопинавир и ритонавир), а 23 – только стандартную терапию. Лечение ТЦЗ (в среднем через 4 дня после поступления в стационар) приводило к существенному улучшению выживаемости по сравнению с контролем (ОР – 0,035; 95%-ный ДИ – 0,004–0,347; $p = 0,004$) с поправкой на ис-

ходную тяжесть состояния больных. Летальный исход наступил у 2 из 62 пациентов в группе ТЦЗ и 11 из 23 – в контроле, с выздоровлением выписаны из стационара 92 и 42 % пациентов соответственно. Положительная динамика функции легких отмечена у 64,8 % больных в группе ТЦЗ из продолжавших лечение в стационаре, в то время как в группе контроля у всех пациентов отмечено ухудшение функции легких, потребовавшее проведения ИВЛ. Развития инфекционных осложнений в сравниваемых группах не отмечено.

Важные данные получены *T.Klopfenstein et al.* [69], которые отметили снижение летальности и необходимости перевода в ОИТ у пациентов, получавших лечение ТЦЗ ($n = 20$), по сравнению с контролем ($n = 25$) (25 % vs 75 %; $p = 0,002$), несмотря на более тяжелое течение COVID-19 в группе ТЦЗ, – индекс коморбидности *Charlson* (5,3 vs 3,4; $p = 0,014$), интенсивность кислородной терапии (13 л / мин vs 6 л / мин; $p < 0,001$), лимфопения (676 на 1 мм³ vs 914 на 1 мм³; $p = 0,037$) и концентрация СРБ (158 мг / л vs 105 мг / л; $p = 0,017$).

Недавно были представлены результаты крупного наблюдательного исследования, включавшего 1 229 пациентов (10 673 пациенто-лет), наблюдавшихся в клиниках Испании, 260 (21 %) из которых получали лечение ТЦЗ в сравнении с 969 больными, не получавшими лечение ТЦЗ [70]. В группе с исходным увеличением концентрации СРБ > 150 мг / л применение ТЦЗ ассоциировалось со снижением летальности (ОР – 0,38, 95%-ный ДИ – 0,16–0,72; $p = 0,005$) и комбинированного показателя (потребность в переводе в ОИТ и летальность) (ОР – 0,38, 95%-ный ДИ – 0,19–0,81; $p = 0,011$), в то время как у пациентов с исходной концентрацией СРБ < 150 мг / л этой закономерности не отмечено. Однако по данным предварительного анализа исследования SMACORE (*SMAtteo COvid19 Registry*) [71], в котором были сопоставлены исходы (*propensity score matching*) у 21 человека с COVID-19, получавшего лечение ТЦЗ, и 21 находившегося на стандартной терапии, оказалось, что применение ТЦЗ не приводит к снижению необходимости в переводе в ОИТ (ОШ – 0,11; 95%-ный ДИ – 0,00–3,38; $p = 0,22$) и летальности в течение 7 дней после инфузии препарата (ОШ – 0,78, 95%-ный ДИ – 0,06–9,34; $p = 0,84$).

T.Kewan et al. [72] провели ретроспективный анализ исходов у 51 пациента с COVID-19, среди которых 28 (55 %) получили лечение ТЦЗ, а остальные – стандартную терапию. Следует отметить, что находившиеся на ИВЛ (независимо от лечения ТЦЗ) получали терапию системными ГКС (81 и 82 % соответственно) и ГКС в комбинации с азитромицином (93 и 96 % соответственно). Исходно в группу ТЦЗ вошли более тяжелые пациенты, чем в группу стандартной терапии, что проявлялось более высокой потребностью в проведении ИВЛ как исходно (68 % vs 22 % соответственно), так и в процессе госпитализации (75 % vs 48 % соответственно). Тем не менее у пациентов, находившихся на ИВЛ, лечение ТЦЗ быстрее приводило к улучшению клинического состояния (ОР – 1,83,

95%-ный ДИ – 0,57–5,84), чем в контроле, а также в целом по группе независимо от потребности в ИВЛ (ОР – 1,14, 95%-ный ДИ – 0,55–2,38) соответственно. Средняя длительность применения вазопрессорной терапии (2 дня) и ИВЛ (7 дней) составила в группе ТЦЗ 5 и 10 дней в контроле ($p = 0,039$ и $p = 0,11$ соответственно). Частота инфекционных осложнений (18 и 22 %) была сходной.

R.M.Petrac et al. [73] представили результаты ретроспективного анализа многоцентрового исследования, в которое вошли 145 пациентов, среди которых 123 (84,8 %) получили 1 инфузию ТЦЗ, а 22 (15,2 %) – 2 инфузии препарата. Общая частота летальных исходов составила 28,3 %. При этом каждый дополнительный день задержки в назначении ТЦЗ увеличивал риск необходимости в проведении ИВЛ на 21 % ($p = 0,002$) и не зависел от применения ГКС ($p = 0,965$). Раннее назначение ТЦЗ ассоциировалось со снижением летальности (13,5 %) по сравнению с проведением терапии в более поздние сроки (68,2 %) ($p < 0,001$), а также более высокой частотой выписки из стационара (59,5 % vs 18,2 %; $p < 0,001$). При позднем назначении ТЦЗ отмечена более высокая (в 17,8 раза) летальность, чем при раннем назначении препарата ($p < 0,001$). Таким образом, раннее назначение ТЦЗ приводило к снижению потребности в ИВЛ и увеличивало шансы выздоровления.

Предварительные результаты свидетельствуют о положительной динамике поражения легких на фоне лечения подкожной формой ТЦЗ у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией ($n = 12$) и отсутствии развития тяжелых проявлений синдрома «цитокинового шторма» [74].

Большой интерес представляют материалы ретроспективного анализа исследования TESERO (*The Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia*) [75] с участием пациентов с COVID-19 ($n = 1 351$), в т. ч. 544 (40 %) – с тяжелой COVID-19-пневмонией. Все получали стандартную терапию (кислородная поддержка, ГКС, азитромицин, противовирусная терапия, низкомолекулярный гепарин). Среди 544 больных с COVID-19-пневмонией 179 получали лечение ТЦЗ (91 подкожно, 88 внутривенно) в комбинации со стандартной терапией, а 365 – только стандартную терапию. Перевод на ИВЛ потребовался у 57 (16 %) из 365 пациентов на стандартной терапии и у 33 (18 %) из 179, получавших ТЦЗ ($p = 0,41$), независимо от формы препарата (18 % на внутривенной терапии и 19 % на подкожной). Летальные исходы отмечены у 20 % из находившихся на стандартной терапии и у 7 % из получавших ТЦЗ ($p < 0,0001$). В группе ТЦЗ летальность не зависела от лекарственной формы ТЦЗ и составила 7 % при применении препарата внутривенно и 8 % – подкожно. Лечение ТЦЗ ассоциировалось с достоверным снижением риска летальности (ОР – 0,61, 95%-ный ДИ – 0,40–0,92; $p = 0,02$) с поправкой на пол, возраст, длительность симптомов и значение индекса SOFA (*Subsequent Organ Failure Assessment Score*). Однако частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших ТЦЗ (13 %), была выше таковой у получающих стандартную терапию (4 %) ($p < 0,0001$).

F. Perrone et al. [76]. представили предварительные результаты проспективного многоцентрового исследования TOCIVID-19 (фаза IIa), в которое был включен 301 пациент, в т. ч. 180 (59,8 %) получавших ТЦЗ (8 мг / кг, максимальная доза 800 мг). При сопоставлении с предполагаемой летальностью (нулевая гипотеза) – 20 % (через 14 дней) и 35 % (через 30 дней) лечение ТЦЗ приводило к снижению частоты этого исхода через 30 дней (22,4 %; $p < 0,001$), но не через 14 дней (18,4 %; $p = 0,52$), и его эффективность была выше у пациентов, исходно не нуждавшихся в ИВЛ.

R. Rossotti et al. [77] суммировали результаты ретроспективного сравнительного анализа эффективности ТЦЗ у 84 пациентов с COVID-19 (у 69,8 % отмечена критическая стадия заболевания) в сравнении с контрольной группой ($n = 184$) не получавших лечение этим препаратом, сопоставимой по полу, возрасту, тяжести, коморбидности (значение индекса *Charlson*). Лечение ТЦЗ ассоциировалось с улучшением выживаемости (ОР – 0,499, 95%-ный ДИ – 0,262–0,952, $p = 0,035$), но более длительным пребыванием пациентов в стационаре (ОР – 1,658, 95%-ный ДИ – 1,088–2,524, $p = 0,019$), что в первую очередь было связано с нарастанием частоты НЛР.

L. M. Canziani et al. [78] провели исследование, в которое были включены 64 пациента с COVID-19, получавших ТЦЗ, еще 64 человека составили группу контроля. Частота (27 и 38 % соответственно) и риск (ОР – 0,61, 95%-ный ДИ – 0,33–1,15) летальных исходов (в течение 30 дней) в сравниваемых группах не различались. Применение ТЦЗ ассоциировалось со снижением потребности в ИВЛ (ОР – 0,36, 95%-ный ДИ – 0,16–0,83, $p = 0,017$) и не влияло на риск тромбозов, кровотечений и инфекций.

N. De Rossi et al. [79] представили анализ когортного исследования, в которое были включены 158 пациентов с COVID-19-пневмонией на ранней стадии легочной недостаточности, 90 из которых наряду со стандартной терапией получали ТЦЗ (400 мг внутривенно или 324 мг подкожно). Летальность в группе ТЦЗ составила 7 (7,7 %) из 90, а в группе сравнения – 34 (50 %) из 68 больных. Лечение ТЦЗ ассоциировалось с достоверным снижением риска летальных исходов (ОР – 0,057, 95%-ный ДИ – 0,0170–0,0187), не зависело от лекарственной формы препарата и не сопровождалось развитием инфекционных осложнений и других НЛР.

C. Campochiaro et al. [80] оценили исходы у 65 пациентов с COVID-19-пневмонией, среди которых 32 получали терапию ТЦЗ. Через 28 дней клиническое улучшение отмечено у 69 % больных, получавших ТЦЗ, и 61 % получавших стандартную терапию ($p = 0,61$), а летальность составила 15 и 33 % соответственно ($p = 0,15$). В группе ТЦЗ предикторами летальности были пожилой возраст, а клинического улучшения – высокое базальное соотношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$. Частота инфекционных осложнений в сравниваемых группах (13 и 12 % соответственно) не различалась.

V. Carvalho et al. [81] сравнили эффективность ТЦЗ у 28 пациентов с тяжелым COVID-19, находившихся

в ОИТ, 24 составили группу контроля. Несмотря на исходно более тяжелое состояние (потребность в назначении ГКС, ИВЛ, выраженное снижение газообмена), в группе ТЦЗ не было нарастания летальности ($p = 0,3$) и частоты инфекционных осложнений. Напротив, отмечалась более быстрая нормализация концентрации СРБ ($p = 0,009$), уровня лимфоцитов ($p = 0,02$) и функции легких.

M. Mikulska et al. [82] провели наблюдательное одноцентровое исследование, в которое были включены 196 пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией. 130 получали противовоспалительную терапию, в т. ч. 29 (22,3 %) – ТЦЗ (8 мг / кг внутривенно или 162 мг подкожно), 45 (34,6 %) – метилпреднизолон (1 мг / кг в течение 5 дней внутривенно) и 56 (43,1 %) – ТЦЗ и метилпреднизолон в сочетании со стандартной терапией, остальные – стандартную терапию. Установлено, что раннее (в течение 3 дней после госпитализации) назначение ТЦЗ и / или метилпреднизолона и ассоциировалось с 86,5- и 80,8%-ной (через 14 и 30 дней) выживаемостью пациентов по сравнению со стандартной терапией (64,1 %), что соответствовало достоверному снижению риска неэффективности терапии (ОР – 0,48, 95%-ный ДИ – 0,23–0,99, $p = 0,049$).

Представляют интерес материалы крупного наблюдательного исследования, результаты которого свидетельствуют о неэффективности ГКС (в виде монотерапии или в комбинации с азитромицином) в отношении летальности у пациентов с COVID-19 ($n = 2512$) [83]. Напротив, в группе больных, получавших ТЦЗ ($n = 134$), отмечена тенденция к улучшению выживаемости (ОР – 0,76, 95%-ный ДИ – 0,57–1,00) в течение 30 дней (46 %) в сравнении с 56 % в группе не получавших ТЦЗ.

По данным *N. Wadud et al.* [84], выживаемость пациентов с COVID-19, получивших лечение ТЦЗ ($n = 44$), была достоверно выше, чем в группе контроля ($n = 50$) (61,36 % vs 48,0 %; $p < 0,00001$).

G. Rojas-Marfe et al. [85] сравнили частоту летальных исходов у 193 пациентов с COVID-19, среди которых 96 получали ТЦЗ, а 97 – стандартную терапию. В целом различий в частоте летальности в сравниваемых группах не выявлено (52 % vs 62 %; $p = 0,09$), однако при сопоставлении пациентов, не нуждающихся в ИВЛ, лечение ТЦЗ ассоциировалось с достоверным снижением летальности по сравнению с группой контроля (6 % vs 27 %; $p = 0,024$).

В проспективное исследование *S. Ramino et al.* [86] были включены 86 пациентов с COVID-19, получавших ТЦЗ, еще 86 составили группу контроля. Все больные получали высокие дозы метилпреднизолона (250 мг в первый день и по 80 мг на 2–5-й дни) и имели клинические и лабораторные проявления, указывающие на развитие синдрома «цитокинового шторма»: быстрое развитие дыхательной недостаточности и нарушение ≥ 2 из 3 лабораторных показателей (увеличение концентрации СРБ > 100 мг / л, ферритина > 900 мкг / л, D-димера > 150 мкг / л). Показанием для назначения ТЦЗ (8 мг / кг внутривенно) было прогрессирование нарушения функции легких в течение 2 дней, несмотря на применение ме-

тилпреднизолона. По сравнению с контролем лечение ТЦЗ ассоциировалось с улучшением показателя функции легких и выписки пациентов из стационара (ОР — 1,8, 95%-ный ДИ — 1,2–2,7) (на 7-й день), снижением летальности на 65 % (ОР — 0,35, 95%-ный ДИ — 0,19–0,65), потребности в ИВЛ (ОР — 0,29, 95%-ный ДИ — 0,14–0,65). Частота НЛР была сходной, за исключением тенденции к нарастанию частоты легочной эмболии в группе ТЦЗ ($p = 0,0590$).

E. Moreno-Garcia et al. [87] сопоставили результаты применения ТЦЗ у 77 пациентов с COVID-19 с ОРДС в сравнении с группой контроля ($n = 94$). Лечение ТЦЗ ассоциировалось со снижением потребности в переводе в ОИТ (10,3 % vs 27,6 %, $p = 0,005$), потребности в ИВЛ (0 % vs 13,8 %, $p = 0,001$), а также суммарного показателя (перевод в ОИТ и летальный исход) (ОШ — 0,03, 95%-ный ДИ — 0,007–0,100, $p = 0,0001$).

Данные метаанализов применения толицизумаба

Представляют интерес материалы двух метаанализов, в которых обобщены материалы большинства представленных выше исследований, касающихся эффективности ТЦЗ у пациентов с COVID-19 [88, 89]. *A. Kaye et al.* проведен метаанализ [88] результатов 9 исследований [64, 68, 69, 71, 75, 80, 83–85], включавших группы сравнения; показано, что частота летальных исходов в группе получавших ТЦЗ ($n = 618$) составила 26,1 %, а в группе контроля ($n = 1\,057$) — 41,5 % (ОШ — 0,492; 95%-ный ДИ — 0,326–0,713; $p < 0,001$). По данным 12 исследований [51, 53–55, 57–61] ($n = 803$) при отсутствии групп контроля, летальность среди пациентов, получавших ТЦЗ, составила 13,5 %. По данным метаанализа [89], полученным на основании результатов 13 ретроспективных [64–66, 68–70, 72, 75, 80, 83–85, 87] и 3 проспективных [67, 71, 82] исследований с участием пациентов, получавших стандартную терапию ($n = 2\,488$) и ТЦЗ ($n = 1\,153$), установлено, что летальность в группе ТЦЗ (22,4 %) была достоверно ниже, чем в группе контроля (26,21 %) (ОШ — 0,57; 95%-ный ДИ — 0,36–0,92; $p = 0,02$).

Сарилумаб и силтуксимаб

E. Gremese et al. [90] представлены данные о применении САР у 53 пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией; 39 (66,7 %) из них 1 инфузия САР выполнялась в условиях терапевтического отделения, 14 (26,4 %) — в ОИТ (92,6 % получили 2 инфузии). У 89,7 % пациентов терапевтического отделения отмечена существенная положительная динамика клинических показателей (у 46,7 % — через 24 ч, у 61,5 % — через 3 дня), 85,7 % больных не нуждались в респираторной поддержке, 70,6 % были выписаны из стационара. В терапевтическое отделение из ОИТ были переведены 62,4 % больных, 35,8 % продолжали лечение в ОИТ. Общая летальность составила 5,7 %, в т. ч. 1 (2,5 %) пациент скончался в терапевтическом отделении, 2 (14,4 %) — в ОИТ.

В исследование *E. Della-Torre et al.* [91] вошли 28 пациентов с COVID-19-пневмонией, получавших САР (400 мг внутривенно), еще 28 составили группу сравнения. Через 28 дней в группе САР клиническое улучшение имело место у 61 %, летальность составила 7 %, и существенно не отличалась от исходов в контрольной группе (64 и 18 % соответственно) ($p > 0,05$). Предикторами клинического улучшения у пациентов, получавших САР, были базальное соотношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 100$ мм рт. ст. и площадь поражения легких < 17 % по данным компьютерной томографии. Примечательно, что у больных с поражением легких < 17 % на фоне лечения САР клиническое улучшение развивалось быстрее (в среднем через 10 дней), чем у получавших стандартную терапию (в среднем через 24 дня) ($p = 0,01$).

M. Benucci et al. [92] отметили положительную динамику функции легких (соотношение $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$) у 7 из 8 пациентов с COVID-19-пневмонией, получавших лечение ТЦЗ, что ассоциировалось с увеличением уровня лимфоцитов и снижением концентрации IL-6 и СРБ.

В то же время разочаровывают предварительные результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) (II / III фазы) САР, в которое включены 400 пациентов COVID-19, находившихся в тяжелом или критическом состоянии (потребность в ИВЛ, высокоскоростной назальный поток и / или госпитализация в ОИТ) [93]. Промежуточный анализ (в рамках фазы II) не выявил достоверных различий в эффективности терапии САР в дозе 400 мг внутривенно ($n = 145$) по сравнению с контролем ($n = 77$) в отношении всех анализируемых «конечных точек»: летальности (23 % vs 27 %), потребности в продолжении вентиляции легких (23 % vs 27 %), клинического улучшения (59 % vs 41 %), прекращения процедур высокоскоростного назального потока (58 % vs 41 %), выписки из стационара (53 % vs 41 %). Исключением было более выраженное снижение концентрации СРБ в группе САР, чем в контроле (–79 % vs –21 %).

Получены предварительные результаты, касающиеся эффективности и безопасности применения СЛТ у 21 пациента с COVID-19, осложненным ОРДС [94]. В целом эффективность терапии можно оценить как удовлетворительную. У всех больных наблюдалась нормализация (в пределах 5–7 дней) уровня СРБ, у 67 % — улучшение или стабилизация функции легких. Тем не менее у 5 пациентов отмечена отрицательная динамика (1 больной скончался), потребовавшая проведения ИВЛ.

Несмотря на многочисленные материалы неконтролируемых исследований, свидетельствующие об определенной эффективности ингибиторов IL-6 у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией (с наличием «цитокинового шторма» и без такового), фундаментальные теоретические и клинические проблемы иммунопатологии, в первую очередь касающиеся истинного места IL-6 в сложной системе механизмов патогенеза, неоднородных на разных стадиях этого заболевания, требуют дальнейшего изучения

[95–97]. Вот некоторые из них. При тяжелом течении COVID-19, осложненном синдромом «цитокинового шторма», концентрация IL-6 в сыворотке крови существенно ниже (7–627 пг / мл) [98–102], чем при ОРДС, развивающемся при других вирусных инфекциях (578–1 618 пг / мл) [103–105], а у пациентов с синдромом высвобождения цитокинов как осложнения CAR-T-клеточной терапии (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*) достигает 10 000 пг / мл [106]. Увеличение концентрации IL-6 > 50 пг / мл часто наблюдается при активном воспалении у пациентов с ИВРЗ в отсутствие ОРДС и других проявлений «цитокинового шторма» [107–110]. Более того, введение рекомбинантного человеческого IL-6 пациентам с онкологической патологией в дозе 10–20 мкг / мл приводит к выраженному увеличению концентрации IL-6 в сыворотке (> 4 000 пг / мл), но не сопровождается развитием тяжелого поражения легких или мультиорганной недостаточности [111]. Это дает основание предположить, что развитие COVID-19-пневмонии в большей степени связано с тяжелым локальным воспалением (IL-6-зависимым?), чем с системным гипериммунным ответом, характерным для ОРДС на фоне других вирусных инфекций. С другой стороны, имеются данные о защитных антивирусном и антимикробном эффектах IL-6 в раннюю фазу инфекций [112], что соответствует материалам многочисленных исследований, свидетельствующих об увеличении риска инфекционных осложнений на фоне лечения РА ТЦЗ и САР [31, 34, 45–47].

Обсуждая перспективы применения ингибиторов IL-6 в лечении COVID-19, следует акцентировать внимание на данных исследования RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVid-19 thERapy*), которые свидетельствуют об эффективности терапии дексаметазоном (6 мг в день в течение 10 дней) в отношении снижения летальности (в течение 28 дней) у пациентов с COVID-19 ($n = 2\,104$), находящихся на ИВЛ (с 40 до 28 %; $p = 0,0003$) или нуждающихся в кислородной поддержке (с 25 до 20 %; $p = 0,0021$) по сравнению с контролем ($n = 4\,321$). Примечательно, что у пациентов, не нуждающихся в кислородной поддержке, более высокая эффективность дексаметазона по сравнению с контролем не отмечена ($p = 0,14$) [113]. Эти данные, которые, вероятно, можно экстраполировать и на другие ГКС, заставляют обратить особое внимание на негативные результаты РКИ (фаза II / III), касающиеся применения САР при тяжелом COVID-19 [93].

Более того, совсем недавно были представлены предварительные результаты РКИ COVASTA, по данным которого лечение ТЦЗ (как и САР) не превосходит плацебо по эффективности у пациентов с тяжелым COVID-19 в отношении большинства первичных и вторичных конечных точек: динамики клинических показателей ($p = 0,36$), летальности в течение 4 нед. (19,7 vs 19,4 %; $p = 0,94$), числа дней без потребности в вентиляции легких (22 vs 16,5 дня; $p = 0,320$) и частоты инфекционных осложнений (38,3 vs 40,6 %) и тяжелых инфекций (21 vs 25,9 %). Хотя время до выписки из стационара (или готовно-

сти к выписке) было меньше (20 дней) в группе ТЦЗ, чем плацебо (28 дней) ($p = 0,03$), эти различия были расценены как статистически недостоверные [114]. Разумеется, с клинической точки зрения все эти результаты не являются окончательными в отношении выбора терапии у пациентов с COVID-19, но подчеркивают гетерогенность механизмов иммунопатологии критических состояний как проявления синдрома «цитокинового шторма». В связи с этим следует обратить внимание и на уникальную позицию ГКС в контроле воспаления, которые блокируют синтез не только IL-6, но более широкий спектр патогенетически значимых провоспалительных цитокинов (в т. ч. IL-1 α / β , -12, -17, IFN- γ , TNF- α и др.) [115], гиперпродукция которых, как уже отмечалось, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19-пневмонии.

Разумеется, в XXI в. подавление «гипервоспаления» при COVID-19 (как и при других иммуновоспалительных заболеваниях человека) не может базироваться только на применении ГКС. Неудивительно, что в контексте разработки иммуномодулирующей персонализированной терапии COVID-19 [116, 117], основанной на концепции «таксономии» цитокин-зависимых заболеваний [7, 118], проводятся многочисленные исследования, направленные на поиск новых терапевтических «мишеней». Наряду с IL-6 изучается (или обсуждается) эффективность ингибиции различных провоспалительных цитокинов: IL-1 [119, 120], TNF- α [121], ГМ КСФ [122], IL-17 [123], IL-18 [124], «цитотоксических» терминальных продуктов активации системы комплемента и др. [125]. Перспективное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с «репозиционированием» ингибиторов JAK, в первую очередь барицитиниба (БАРИ) – «таргетного» базисного противовоспалительного препарата (широко применяется для лечения РА, а в последнее время – и других иммуновоспалительных заболеваний) [126–128]. Напомним, что БАРИ, ингибируя активность JAK1 и JAK2, подавляет сигнализацию широкого спектра провоспалительных цитокинов, в т. ч. IL-6 и ГМ КСФ. Наряду с противовоспалительным действием БАРИ обладает противовирусным эффектом, блокируя инфицирование SARS-CoV-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [129, 130] (табл. 2).

Заключение

Таким образом, проблема синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 за короткое время аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся механизмов иммунопатогенеза и лечения иммуновоспалительных заболеваний человека, в первую очередь ревматических. Можно надеяться, что усилия ученых и врачей всего мира позволят не только улучшить прогноз при COVID-19 и получить новые знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с ко-

Таблица 2
Противовоспалительная терапия при COVID-19
Table 2
Anti-inflammatory therapy for COVID-19

Препараты	Механизм	Применение при COVID-19		Применение при иммуновоспалительных заболеваниях
		преимущества	недостатки	
Глюкокортикостероиды	Подавление воспаления и иммунного ответа [115]	Снижение летальности у пациентов COVID-19, находящихся на ИВЛ [113]	Замедление клиренса вирусной РНК [131]	РА, СКВ, ССД, ИБМ, СВ, другие иммуновоспалительные заболевания
Развитие НЛР [132]				
Аминохинолиновые препараты (хлорохин, гидроксихлорохин)	Умеренный противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект: синтез IL-6 и TNF- α	Снижение вирусной нагрузки [133]	Эффективность не доказана; развитие НЛР [133]	РА, СКВ, ССД, ИБМ, СВ, другие ИВЗ
Ингибиторы IL-6	Подавление воспаления	Снижение летальности	Эффективность не подтверждена в РПКИ [113, 114]; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	См. табл. 1
Ингибиторы IL-1	Подавление воспаления [119]	Снижение летальности, улучшение функции легких [120, 134–142]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	Аутовоспалительные заболевания [119]; сепсис [143], вторичный ГЛГ [144, 145] и САМ [146]
Колхицин	Подавление воспаления [147]	Эффективен в отношении, лихорадки, поражения кожи и миоперикардита [148, 149]	Эффективность не подтверждена в РПКИ, развитие НЛР (риск инфекций и др.)	Аутовоспалительные заболевания, подагрический артрит [147]
Ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, руксолитиниб)	Подавление воспаления [126, 127], подавление инфицирования клеток легких SARS-CoV-2 [128, 129]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [150–152]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	РА, ПсА, ЯК, псориаз, вторичный ГЛГ (руксолитиниб) [153–155]
Ингибиторы комплемента: • МАТ к C5a (экулизумаб) • низкомолекулярный ингибитор C3a (AMI-101)	Подавление комплемент-зависимого воспаления [156]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [157, 158]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	Атипичный ГУС Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Миастения Оптический нейромиеелит
Ингибиторы ГМ КСФ: • МАТ к ГМ КСФ	Подавление воспаления [159]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [160–162]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	РА (фаза III) [163]
Внутривенный иммуноглобулин	Модуляция иммунного ответа [164, 165]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [166, 167]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (острое поражение легких, тромбоз)	ИБРЗ (по незарегистрированным показаниям)

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ГУС – гемолитико-уремический синдром; РА – ревматоидный артрит; ПсА – псориатический артрит; ЯК – язвенный колит; СКВ – системная красная волчанка; СВ – системный васкулит; ССД – системная склеродермия; ИБМ – идиопатические воспалительные миопатии; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ИБРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ГМ – ранулоцитарно-макрофагальный; КСФ – колониестимулирующий фактор.

торыми человечество может столкнуться в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространенных ИБРЗ.

Литература / References

- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (2): 123–132. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132. / Nasonov E.L. [Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020; 58 (2): 123–132. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 (in Russian).
- Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revising inflammatory pathways of arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (8): 465–470. DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z.
- Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (4): 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685.
- Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune

- inflammatory diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (1): 32–52. DOI: 10.1038/s41584-019-0337-0.
7. Schett G., Sticherling M., Neurath M.F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (5): 271–272. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7.
 8. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
 9. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity.* 2020; 52 (6): 910–941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
 10. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369 (6504): 718–724. DOI: 10.1126/science.abc6027.
 11. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 12. Pedersen S.F., Ho Y.C. A storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647.
 13. Henderson L.A., Canna S.W., Schultze G.S. et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum.* 2020; 72 (7): 1059–1063. DOI: 10.1002/art.41285.
 14. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368 (6490): 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.
 15. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383 (9927): 1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
 16. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58 (1): 5–17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006.
 17. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front. Immunol.* 2019; 10: 119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119.
 18. Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (6): 1135–1143. DOI: 10.1002/art.40071.
 19. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. et al. Cytokine release syndrome. *J. Immunother. Cancer.* 2018; 6 (1): 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
 20. Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 167–173. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
 21. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1559–1561. DOI: 10.1111/jth.14849.
 22. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): e46–47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
 23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 24. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 25. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
 26. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J. Leukoc. Biol.* 2020; 108 (1): 17–41. DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
 27. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
 28. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 345–346. DOI: 10.1038/s41577-020-0328-z.
 29. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocyte in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Feb. 20]. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576.
 30. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8 (8): 959–970. DOI: 10.2217/imt-2016-0.
 31. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T. et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (6): 335–345. DOI: 10.1038/s41584-020-0419-z.
 32. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
 33. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. 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; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
 34. Calabrese L.H., Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10 (12): 720–727. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.127.
 35. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (6): 590–599. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 / Nasonov E.L., Lila A.M. [Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; 55 (6): 590–599. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (in Russian).
 36. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019; 50 (4): 1007–1023. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
 37. Heink S., Yorgev N., Garbers C. et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells. *Nat. Immunol.* 2017; 18 (1): 74–85. DOI: 10.1038/ni.3632.

38. Tian W., Jiang W., Yao J. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1875–1883. DOI: 10.1002/jmv.26050.
39. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (3): 245–261. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-245-261. / Nasonov E.L. [Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (3): 245–261. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-245-261 (in Russian).
40. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
41. Coomes E.A., Haghighyan H. Interleukin-6 in COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020; e2141. DOI: 10.1002/rmv.2141.
42. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (11): 2283–2285. DOI: 10.1002/jmv.25948.
43. Chen X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa449. DOI: 10.1093/cid/ciaa449.
44. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
45. Насонов Е.Л., ред. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013. / Nasonov E.L., ed. [Genetically engineered biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013 (in Russian).
46. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 49 (6): 46–56. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-521. / Nasonov E.L. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011; 49 (6): 46–56. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-521 (in Russian).
47. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (5): 564–577. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-564-57. / Nasonov E.L., Lila A.M. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019; 57 (5): 564–577. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-564-57 (in Russian).
48. Koch C., Barrett D., Teachey T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (8): 813–822. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904.
49. Liu B., Li M., Zhou Z. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.* 2020; 10: 102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
50. González-Gay M.A., Mayo J., Castañeda S. et al. Tocilizumab: from the rheumatology practice to the fight against COVID-19, a virus infection with multiple faces. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020; 20 (7): 717–723. DOI: 10.1080/14712598.2020.1770222.
51. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
52. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
53. 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.
54. Alattar R., Ibrahim T.B.H., Shaar S.H. et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 2042–2049. DOI: 10.1002/jmv.25964.
55. Uysal B., Ikitimur H., Yavuzer S. et al. Tocilizumab challenge: A series of cytokine storm therapy experiences in hospitalized COVID-19 pneumonia patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (11): 2648–2656. DOI: 10.1002/jmv.26111.
56. Marfella R., Paolisso P., Sardù C. et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *Diabetes Metab.* [Preprint. Posted: 2020, May 21]. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.005.
57. Morena V., Milazzo L., Oreni L. et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 76: 36–42. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.011.
58. Toniati P., Piva S., Cattalini M. et al. Brescia International Research and Training HUB (BIRTH). Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
59. Price C.C., Altice F.L., Shyr Y. et al. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized COVID-19 patients. *Chest* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 15]. DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.006.
60. Issa N., Dumery M., Guisset O. et al. Feasibility of tocilizumab in ICU patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 2]. DOI: 10.1002/jmv.26110.
61. Campins L., Boixeda R., Perez-Cordon L. et al. Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020; 38 (3): 578.
62. Hassoun A., Thottacherry E.D., Muklewicz J. et al. Utilizing tocilizumab for the treatment of cytokine release syndrome in COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; 128: 104443. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104443.
63. Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020; 97 (6): 1083–1088. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002.
64. Roumier M., Paule R., Groh M. et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 22]. DOI: 10.1101/2020.04.20.20061861.

65. Quartuccio L., Sonaglia A., McGonagle D. et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 10]. DOI: 10.1101/2020.05.01.20078360.
66. Ramaswamy M., Mannam P., Comer R. et al. Off-label real world experience using tocilizumab for patients hospitalized with COVID-19 disease in a regional community health system: A Case-control study. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 19]. DOI: 10.1101/2020.05.14.20099234.
67. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P. et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa954. DOI: 10.1093/cid/ciaa954.
68. Capra R., De Ross N., Mattioli F. et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 76: 31–35. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
69. Klopfenstein T., Zayet S., Lohse A. et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med. Mal. Infect.* 2020; 50 (5): 397–400. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.05.001.
70. Martinez-Sanz J., Muriel A., Ron R. et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter cohort study. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 09]. DOI: 10.1101/2020.06.08.20125245.
71. Colaneri M., Bogliolo L., Valsecchi P. et al. the COVID IRCCS San Matteo Pavia Task Force. Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: Preliminary results from SMAtteo COvid19 Registry (SMACORE). *Microorganisms*. 2020; 8 (5): 695. DOI: 10.3390/microorganisms8050695.
72. Kewan T., Covut F., Al-Jaghbeer M.J. et al. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 100418. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100418.
73. Petrak R., Skorodin N., Van Hise N. et al. Tocilizumab as a therapeutic agent for critically ill patients infected with SARS-CoV-2. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 8]. DOI: 10.1101/2020.06.05.20122622.
74. 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.
75. 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): e474–484. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
76. Perrone F., Piccirillo M.C., Ascierto P.A. et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The TOCIVID-19 prospective phase 2 trial. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 2]. DOI: 10.1101/2020.06.01.20119149.
77. Rossotti R., Travi G., Ughi N. et al. Safety and efficacy of anti-IL-6-receptor tocilizumab use on severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: a comparative analysis. *J. Infect.* 2020; 81 (4): e11–17. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.07.008.
78. Canziani L.M., Trovati S., Brunetta E. et al. Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients. *J. Autoimmun.* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 8]. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102511.
79. De Rossi N., Scarpazza C., Filippini C. et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinical Medicine*. 2020; 25: 100459. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100459.
80. Campochiaro C., Della-Torre E., Cavalli G. et al. for the TOCI-RAF Study Group. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 76: 43–49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
81. Carvalho V., Turon R., Goncalves B. et al. Effects of tocilizumab in critically ill Patients with COVID-19: A quasi-experimental study. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 15]. DOI: 10.1101/2020.07.13.20149328.
82. Mikulska M., Nicolini L.A., Signori A. et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 26]. DOI: 10.1101/2020.06.22.20133413.
83. Ip A., Berry D.A., Hansen E. et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients – An observational study. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 25]. DOI: 10.1101/2020.05.21.20109207.
84. Wadud N., Ahmed N., Shergil M.M. et al. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) acute respiratory distress syndrome patients with tocilizumab administration. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 16]. DOI: 10.1101/2020.05.13.20100081.
85. Rojas-Marte G.R., Khalid M., Mukhtar O. et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab – A case-controlled study. *QJM*. 2020; 113 (8): 546–550. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa206.
86. Ramiro S., Mostard R.L.M., Magro-Checa C. et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (9): 1143–1151. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
87. Moreno Garcia E., Caballero V.R., Albiach L. et al. Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 16]. DOI: 10.1101/2020.06.05.20113738.
88. Kaye A.G., Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: A systematic review. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Sep. 3]. DOI: 10.1101/2020.07.10.20150938.
89. Boregowda U., Perisetti A., Nanjappa A. et al. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Sep. 3]. DOI: 10.1101/2020.07.10.20150680.
90. Gremese E., Cingolani A., Bosello S.L. et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 18]. DOI: 10.1101/2020.05.14.20094144.
91. Della-Torre E., Campochiaro C., Cavalli G. et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (10): 1277–1285. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218122.

92. Benucci M., Giannasi G., Cecchini P. et al. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. *J. Med. Virol.* [Preprint. Posted: 2020, May 30]. DOI: 10.1002/jmv.26062.
93. Regeneron/Sanofi. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara (Sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-begin-global-kevzarar-sarilumab-clinical>
94. Gritti G., Raimondi F., Ripamonti D. et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 20]. DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561.
95. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (9): 1152–1154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
96. Scherger S., Henao-Martinez A., Franco-Parades C., Shapiro L. Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19. *Med. Hypothesis.* 2020; 144: 110053. DOI: 10.1016/j.methy.2020.110553.
97. Jamilloux Y., Henry T., Belot A. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
98. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
99. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa 248.
100. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
101. Mo P., Xing Y., Xiao Y. et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa270. DOI: 10.1093/cid/ciaa270.
102. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1763–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
103. Calfee C.S., Delucchi K., Parsons P.E. et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (8): 611–620. DOI: 10.1016/S2213-2600(14) 70097-9.
104. Famous K.R., Delucchi K., Ware L.B. et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 331–338. DOI: 10.1164/rccm.201603-0645OC.
105. Sinha P., Delucchi K.L., Thompson B.T. et al. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (11): 1859–1869. DOI: 10.1007/s00134-018-5378-3.
106. Maude S., Barrett D.M. Current status of chimeric antigen receptor therapy for haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 2016; 172 (1): 11–22. DOI: 10.1111/bjh.13792.
107. Shimamoto K., Ito T., Ozaki Y. et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2013; 40 (7): 1074–1081. DOI: 10.3899/jrheum.121389.
108. Diaz-Torne C., Ortiz M.D.A., Moya P. et al. The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018; 47 (6): 757–764. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.022.
109. Berti A., Cavalli G., Campochiaro C. et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 45 (1): 48–54. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002.
110. Umare V., Nadkarni A., Nadkar M. et al. Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus patients? *J. Postgrad. Med.* 2017; 63 (2): 92–95. DOI: 10.4103/0022-3859.188550.
111. van Gasteren M.M., Willemse P.H., Mulder N.H. et al. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I–II study. *Blood.* 1994; 84 (5): 1434–1441.
112. Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L., Borca M.V. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1057. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01057.
113. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary report. *New Engl. J. Med.* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 17]. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
114. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available at: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>
115. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (4): 233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1.
116. Ingraham N.E., Lotfi-Emran S., Thielen B.K. et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): 544–546. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5.
117. Lu L., Zhang H., Zhan M. et al. Preventing mortality in COVID-19 patients: which cytokine to target in a raging storm. *Front. Cell Develop. Biol.* 2020; 8: 677. DOI: 10.3389/fcell.2020.00677.
118. Schett G., Elewaut D., McInnes I.B. et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat. Med.* 2013; 19 (7): 822–824. DOI: 10.1038/nm.3260.
119. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (Прил. 1): 19–27. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27. / Nasonov E.L. The role of interleukin 1 in the development of human diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018; 56 (Suppl. 1): 19–27. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27 (in Russian).
120. van de Veerdonk F.L., Netea M.G. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 445. DOI: 10.1186/s13054-020-03166-0.
121. Feldmann M., Maini R.N., Woody J.N. et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1407–1409. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.

122. Lang F.M., Lee K.M., Tejjaro J.R. et al. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (8): 507–514. DOI: 10.1038/s41577-020-0357-7.
123. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 345–346. DOI: 10.1038/s41577-020-0328-z.
124. McClain K.L., Allen C.E. Fire behind the fury: IL-18 and MAS. *Blood.* 2018; 131 (13): 1393–1394. DOI: 10.1182/blood-2018-02-828186.
125. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M. et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 343–344. DOI: 10.1038/s41577-020-0320-7.
126. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A. et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16 (12): 843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201.
127. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (1): 8–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 / Nasonov E.L., Lila A.M. [Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019; 57 (1): 8–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (in Russian).
128. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (3): 304–316. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-304-316. / Nasonov E.L., Lila A.M. [Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (3): 304–316. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-304-316 (in Russian).
129. Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020; 395 (10223): e30–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
130. Stebbing J., Phelan A., Griffin I. et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 400–402. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
131. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 473–475. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
132. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N. et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016; 15 (4): 457–465. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743.
133. Meyerowitz E.A., Vannier A.G.L., Friesen M.G.N. et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB J.* 2020; 34 (5): 6027–6037. DOI: 10.1096/fj.202000919.
134. Aouba A., Baldolli A., Geffray L. et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (10): 1381–1382. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
135. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C. et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (6): e325–331. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2.
136. Navarro-Millán I., Sattui S.E., Lakhanpal A. et al. Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: A case series. *Arthritis Rheumatol.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 30]. DOI: 10.1002/art.41422.
137. Franzetti M., Pozzetti U., Carugati M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe coronavirus disease 2019: A case report. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 97: 215–218. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.050.
138. Dimopoulos G., de Mast Q., Markou N. et al. Favorable anakinra responses in severe covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe.* 2020; 28 (1): 117–123.e1. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.007.
139. Day J.W., Fox T.A., Halsey R. et al. Interleukin-1 blockade with Anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. *Br. J. Haematol.* 2020; 190 (2): e80–83. DOI: 10.1111/bjh.16873.
140. Pontali E., Volpi S., Antonucci G. et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 213–215. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.002.
141. Huet T., Beaussier H., Voisin H. et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (7): e393–400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20) 30164-8.
142. Cauchois R., Koubi M., Delarbre D. et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (32): 18951–18953. DOI: 10.1073/pnas.2009017117.
143. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W. et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase iii trial. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (2): 275–281. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402.
144. Eloiseily E.M., Weiser P., Crayne C.B. et al. Benefit of Anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum.* 2020; 72 (2): 326–334. DOI: 10.1002/art.41103.
145. Mehta P., Cron R.Q., Hartwell J. et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (6): e358–367. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5.
146. Monteagudo L.A., Boothby A., Gertner E. Continuous intravenous Anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020; 2 (5): 276–282. DOI: 10.1002/acr2.11135.
147. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (2): 183–190. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-183-190. / Alekberova Z.S., Nasonov E.L. [Prospects for using colchicine in medicine: new evidence]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (2): 183–190. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-183-190 (in Russian).

148. Recalcati S., Piconi S., Franzetti M. et al. Colchicin treatment of COVID-19 presenting with cutaneous rash and myopericarditis. *Dermatol. Ther.* 2020; e13891. DOI: 10.1111/dth.13891.
149. Della-Torre E., Della-Torre F., Kusanovic M. et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting. *Clin. Immunol.* 2020; 217: 108490. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108490.
150. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D. et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
151. Cao Y., Wei J., Zou L. et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 137–146.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
152. La Rosée F., Bremer H.C., Gehrke I. et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia.* 2020; 34 (7): 1805–1815. DOI: 10.1038/s41375-020-0891-0.
153. Wang J., Wang Y., Wu L. et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2019; 105 (5): e210–212. DOI: 10.3324/haematol.2019.222471.
154. Ahmed A., Merrill S.A., Alsawah F. et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6 (12): e630–637. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5.
155. Goldsmith S.R., Saif Ur Rehman S., Shirai C.L. et al. Resolution of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib. *Blood Adv.* 2019; 3 (23): 4131–4135. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000898.
156. Wong E.K.S., Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation – an overview. *Semin. Immunopathol.* 2018; 40 (1): 49–64. DOI: 10.1007/s00281-017-0663-8.
157. Diurno F., Numis F.G., Porta G. et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (7): 4040–4047. DOI: 10.26355/eurrev_202004_20875.
158. Mastaglio S., Ruggeri A., Risitano A.M. et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108450. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108450.
159. Hamilton J.A. GM-CSF in inflammation. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (1): e20190945. DOI: 10.1084/jem.20190945.
160. Temesgen Z., Assi M., Vergidis P. et al. First clinical use of lenzilumab to neutralize GM-CSF in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 14]. DOI: 10.1101/2020.06.08.20125369.
161. Melody M., Nelson J., Hastings J. et al. Case report: use of lenzilumab and tocilizumab for the treatment of coronavirus disease 2019. *Immunotherapy.* 2020; 12 (15): 1121–1126. DOI: 10.2217/imt-2020-0136.
162. De Luca G., Cavalli G., Campochiaro C. et al. GM-CSF blockade with marvilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (8): 3465–3473. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30170-3.
163. Crotti C., Agape E., Becciolini A. et al. Targeting granulocyte-monocyte colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: Future prospects. *Drugs.* 2019; 79 (16): 1741–1755. DOI: 10.1007/s40265-019-01192-z.
164. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (3, Suppl.): S1–46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
165. Nguyen A.A., Habiballah S.B., Platt C.D. et al. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin. Immunol.* 2020; 216: 108459. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108459.
166. Xie Y., Cao S., Dong H. et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
167. Cao W., Liu X., Bai T. et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect. Dis.* 2020; 7 (3): ofaa102. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102.

Поступила 25.07.20

Received: July 25, 2020

Информация об авторах / Author Information

Насонов Евгений Львович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»; научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»; главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

главный редактор журнала «Научно-практическая ревматология»; тел.: (495) 109-29-11; e-mail: nasonov@iramn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>)

Evgeny L. Nasonov — Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, President of the Association of Rheumatologists of Russia; Scientific Director, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; Chief Specialist-Rheumatologist of Healthcare Ministry of Russia; Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Chief Editor of the Journal “Scientific and Practical Rheumatology”; tel.: (495) 109-29-11; e-mail: nasonov@iramn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>)