

Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²I.M. Sechenov
First Moscow State
Medical University
(Sechenov University),
Ministry of Health of
Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115522; ²8, Trubetskaya
St., Build. 2, Moscow
119991

Контакты:

Евгений Львович
Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:

Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 12.05.2020

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) привлекла более пристальное, чем прежде, внимание к проблемам иммуннопатологии болезней человека, многие из которых нашли свое отражение при изучении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Развитие гипериммунной патологии, получившей название «синдром цитокинового шторма», к патогенетическим субтипам которого относят гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и синдром высвобождения цитокинов, входит в число наиболее тяжелых осложнений иммуновоспалительных заболеваний или терапии злокачественных новообразований и может быть стадией прогрессирования COVID-19. В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома цитокинового шторма, большое значение придается интерлейкину 6 (ИЛ6). Внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ), ингибирующих активность этого цитокина (тоцилизумаб, сарилумаб и др.), относится к числу крупных достижений в лечении ИВРЗ и критических состояний в рамках синдрома цитокинового шторма при COVID-19. В обзоре обсуждаются данные, касающиеся клинического и прогностического значения ИЛ6 и эффективности мАТ к ИЛ6-рецепторам и ИЛ6 и перспективы персонализированной терапии синдрома цитокинового шторма при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; интерлейкин 6; синдром цитокинового шторма.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):245-261.

IMMUNOPATHOLOGY AND IMMUNOPHARMACOTHERAPY OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): FOCUS ON INTERLEUKIN 6

Nasonov E.L.^{1,2}

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic has drawn closer attention than ever before to the problems of the immunopathology of human diseases, many of which have been reflected when studying immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs). The hyperimmune response called a cytokine storm, the pathogenetic subtypes of which include hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome, and cytokine release syndrome, is among the most serious complications of IIRDs or treatment for malignant neoplasms and may be a stage of COVID-19 progression. A premium is placed to interleukin-6 (IL-6) in the spectrum of cytokines involved in the pathogenesis of the cytokine storm syndrome. The clinical introduction of monoclonal antibodies (mAbs) that inhibit the activity of this cytokine (tocilizumab, sarilumab, etc.) is one of the major advances in the treatment of IIRDs and critical conditions within the cytokine storm syndrome in COVID-19. The review discusses data on the clinical and prognostic value of IL-6 and the effectiveness of anti-IL-6 receptor and anti-IL-6 mAbs, as well as prospects for personalized therapy of the cytokine storm syndrome in COVID-19.

Keywords: COVID-19; interleukin 6; cytokine storm syndrome.

For reference: Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin-6. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):245-261 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [1, 2] привлекла более пристальное, чем прежде, внимание к проблемам иммуннопатологии болезней человека, многие из которых нашли отражение при изучении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [3–5]. Напомним, что «гипервоспаление» и «гиперкоагуляция», представляющие собой независимые, но тесно связанные между собой и амплифицирующие друг друга патологические процессы (тромбовоспаление – thromboinflammation), составляют основу патогенеза широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, нередко осложняющихся развитием потенциально смертельных системных повреждений жизненно важных внутренних органов [6, 7]. Кульминацией тромбовоспаления в широком

смысле слова является развитие гипериммунной патологии, получившей название «синдром цитокинового шторма» [8–12]. К патогенетическим субтипам синдрома цитокинового шторма относят первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) [13], синдром активации макрофагов [14–16] и синдром высвобождения цитокинов как осложнение CAR-T-клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) онкологических заболеваний [17]. Этот синдром, с одной стороны, относится к числу наиболее грозных осложнений некоторых ИВРЗ [14, 15] и, реже, других иммуновоспалительных заболеваний [18, 19], а с другой – может быть последствием (стадий прогрессирования) COVID-19, проявляясь развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)

и мультиорганной дисфункции [20, 21]. К основным, нередко перекрещивающимся, клиническим проявлениям всех вариантов синдрома цитокинового шторма относят интермиттирующую лихорадку, поражение сердца, печени, почек, а к лабораторным – цитопению, гиперферритинемию, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), триглицеридов, лактатдегидрогеназы, D-димера, растворимого CD25 (рецептор интерлейкина 2 – ИЛ2) [22, 23] (табл. 1).

Патогенетические механизмы COVID-19 обобщены в серии обзоров [24, 25]. 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 (АПФ2), 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 ИЛ1 и других «провоспалительных» цитокинов миелоидными клетками в рамках активации врожденного иммунитета. Важно, что, наряду с активацией иммунных клеток, SARS-CoV-2 экспрессирует белки, которые подавляют синтез интерферона (ИФН) типа I (ИФН α и ИФН β), ослабляя тем самым противовирусный иммунный ответ. Это, в свою очередь, способствует быстрой репликации вируса, усилению его цитопатического действия, нарастанию вирусной нагрузки и, как следствие, бурному прогрессированию иммуновоспалительного процесса. Патогенетическую основу синдрома цитокинового шторма составляет дисрегуляция синтеза широкого спектра цитокинов (как «провоспалительных» и иммунорегуляторных, так и «антивоспалительных») и хемокинов, отражающая патологическую активацию врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета. К ним относятся ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ -индуцируемый белок 10, ИФН α и ИФН β , макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ1 α), хемокины (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.). При COVID-19 выражено увеличение концентрации этих цитокинов (в различной степени и в разных сочетаниях) особенно характерно для тяжелой и особенно критической форм этой патологии [26–31]. К общим иммунопатологическим проявлениям тяжелого течения COVID-19 относятся выраженная лимфопения, снижение числа CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, В-клеток, ЕК-клеток, моноцитов, эозинофилов и базофилов в периферической крови [26, 32–35]. Цитотокси-

ческие лимфоциты (ЕК-клетки, CD8+ Т-клетки) характеризуются гиперэкспрессией маркеров «истощения» (NKG2A и др.) [36, 37]. Активация Th17-типа иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19 проявляется экспансией в периферической крови патогенных CCR4+CCR6+ Th17-клеток [32], а также Т-клеток, синтезирующих ГМ-КСФ, который, активируя CD14+CD16+ моноциты, индуцирует продукцию ИЛ6 и других «провоспалительных» медиаторов [38]. У пациентов с COVID-19 при морфологическом исследовании в легких выявляют массивную инфильтрацию лимфоцитами с «провоспалительным» фенотипом (CCR4+CCR6+Th17+CD4 Т-клетки), нейтрофилами и макрофагами, диффузное повреждение альвеол с формированием гиалиновых мембран, капиллярных микротромбов, микроинфарктов, геморрагии [32, 39].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома цитокинового шторма при ИВРЗ [40–42] и COVID-19 [10, 43, 44], большое значение придается ИЛ6. Внедрение в клиническую практику моноклональных антител (МАТ), ингибирующих активность этого цитокина (тоцилизумаб – ТЦЗ, сарилумаб – САР – и др.), относится к числу крупных достижений в лечении ИВРЗ [41, 45–47], а в последние годы – и критических состояний в рамках синдрома цитокинового шторма [48, 49], в том числе при COVID-19 [43, 50]. Материалы, касающиеся биологических эффектов и молекулярных механизмов действия ИЛ6, суммированы в обзорах ряда авторов [46, 51–53]. Напомним, что ИЛ6 – мультифункциональный (плейотропный) цитокин, который синтезируется иммунными и стромальными клетками в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов, опосредованную молекулярными паттернами, связанными с патогенами и повреждением (pathogen-associated molecular patterns и damage-associated molecular patterns). В рамках «цитокиновой сети» ин-

Таблица 1 Клинические проявления и лабораторные нарушения при различных формах синдрома цитокинового шторма

| Признаки | Септический шок | Болезнь Стилла взрослых | Синдром активации макрофагов | «Цитокиновый шторм» при COVID-19 |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Лихорадка | + | +++ | +++ | ++ |
| Гепатомегалия | Редко | ++ | ++ | Нет данных |
| Спленомегалия | Редко | ++ | ++ | Нет данных |
| ОРДС | + | Очень редко | Редко | +++ |
| Иммunosupрессия | +/- | – | Нет данных | Нет данных |
| Инфекция | +++ | + | + | +++ |
| Анемия | + | + | + | + |
| Лейкопения (лимфопения) | + | – | ++ | + |
| Тромбоцитопения | + | – | + | + |
| Нарушение функции печени | + | + | ++ | + |
| Гиперферритинемия | ++ | +++ | +++ | ++ |
| Гипертриглицеридемия | + | – | ++ | + |
| Гипофибриногенемия | + | – | – | + |
| Увеличение концентрации D-димера | + | + | + | + |
| Уменьшение числа ЕК-клеток | + | + | + | + |
| Увеличение содержания рИЛ2Р (CD25) | + | + | + | Нет данных |
| Гемофагоцитоз | – | – | – | Нет данных |
| Мультиорганная недостаточность | ++ | Редко | + | +++ |

Примечание. ЕК-клетки – естественные киллерные клетки, рИЛ2Р – растворимый рецептор интерлейкина 2.

дукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНО α , ИФН γ и колониестимулирующие факторы. Биологическая активность ИЛ6 определяется его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию клеток. ИЛ6 функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных «нормальных» и патологических биологических процессов, связанных с локальным и системным воспалением, метаболизмом и туморогенезом (табл. 2). Его плейотропные характеристики определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ6-рецепторы (ИЛ6Р) и «нисходящие» (downstream) сигнальные молекулы. ИЛ6Р состоит из двух цепей: ИЛ6-связывающей цепи (ИЛ6Р α) и трансмембранного белка gp130 (130 kDa glycoprotein; ИЛ6Р β), который является сигнальным рецептором. Мембранный ИЛ6Р α (мИЛ6Р α) экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, CD4 Т-клетки, гепатоциты, подоциты, мегакариоциты и специализированные клетки эпителия кишечника), в то время как gp130 (ИЛ6Р β) присутствует практически на всех клетках организма человека. Инициация сигнального каскада, индуцированного ИЛ6, начинается после связывания комплекса ИЛ6–ИЛ6Р 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 мИЛ6Р, а следовательно, устойчивы к биологическим эффектам ИЛ6. Однако в кровя-

ном русле и тканях присутствует растворимая (р) форма ИЛ6Р 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. рИЛ6Р α предохраняет ИЛ6 от ферментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыворотке и, что самое главное, в комплексе с ИЛ6 обладает способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют мИЛ6Р α . Этот процесс получил название «транс-сигнализация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием ИЛ6 с мИЛ6Р, определяется как «классическая» (цис-) сигнализация. При этом ADAM10 способствует медленному (конститутивному) отщеплению ИЛ6Р с клеточной мембраны, в то время как ADAM17 под влиянием потенциальных «провоспалительных» стимулов (в том числе ИЛ1 β , ФНО α) вызывает быстрое высвобождение рИЛ6Р в кровяное русло. Полагают, что транс-сигнализация определяет «патогенные» эффекты ИЛ6 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. Таким образом, транс-сигнализация и «классическая» сигнализация могут вносить разнонаправленный вклад в развитие иммунопатологического процесса при ИВРЗ в процессе прогрессирования болезни. Недавно охарактеризован новый механизм сигнализации ИЛ6 – транс-пре-

зентация (trans-presentation), суть которой заключается в том, что ИЛ6 связывается ИЛ6Р α на мембране специализированных дендритных клеток и «презентируется» гомодимеру gp130, экспрессирующемуся на поверхности близко расположенных Т-клеток. Именно этот механизм, как полагают, играет основную роль в реализации потенциала ИЛ6 в отношении формирования «патогенной» субпопуляции Th17-клеток.

Интерлейкин 6 при COVID-19

Положение о важной роли ИЛ6 в иммунопатогенезе COVID-19 подкрепляется данными многочисленных исследований, свидетельствующими об увеличении концентрации этого цитокина в сыворотках пациентов [26, 33, 54–66], в первую очередь при тяжелой форме заболевания [55–57, 62–66]. По данным метаанализа, у пациентов (n=1302) с тяжелым течением COVID-19 уровень ИЛ6 был в 3 раза выше, чем у пациентов с легким/умеренным течением заболевания (p<0,001); его базальная концентрация коррелирует с развитием двустороннего поражения легких (p=0,001) и выраженностью лихорадки (p=0,001) [67]. В других исследованиях было показано, что увеличение концентрации ИЛ6 ассоциируется

Таблица 2 Основные эффекты ИЛ6

| Органы и системы | Эффекты | Возможные патологические последствия |
|-----------------------------|--|--|
| Иммунная система | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки и синтез антител • ↑ Дифференцировка Th17-клеток • ↓ Дифференцировка Т-регуляторных клеток • ↑ Дифференцировка Т-фолликулярных клеток | Гипергаммаглобулинемия; синтез антител (аутоиммунитет); воспаление |
| Костный мозг | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Дифференцировка миелоидных клеток • ↑ Синтез тромбopoэтина • ↑ Синтез гепсидина | Тромбоцитоз; анемия воспаления |
| Печень | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Синтез острофазовых белков (СРБ, сывороточный амилоид А, С3-компонент комплемента, фибриногена, тромбopoэтина, гепсидина), ↓ альбумина, ↓ цитохрома р450 • ↑ Презентация антигена CD8 Т-клеткам, печеночным синусоидальным эндотелиальным клеткам | Вторичный амилоидоз; атеротромбоз; васкулит Рак печени |
| Сосуды | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Увеличение сосудистой проницаемости • ↑ Синтез цитокинов (ИЛ6, ИЛ8), ↑ МХБ1, ↑ ICAM1, ↓ кадгерин • ↑ Неоваскуляризация | Отек; шок; воспаление; тромбоз |
| Система свертывания крови | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Синтез тканевого фактора и тромбина | Гиперкоагуляция; тромбоз |
| Костная ткань | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Синтез RANKL • ↑ Дифференцировка остеокластов | Резорбция костной ткани |
| Центральная нервная система | <ul style="list-style-type: none"> • ↑ Метаболизм нейротрансмиттеров (норадреналин, допамин, 5-гидрокситраптамин) • ↑ Ось гипоталамус–гипофиз–надпочечник (АКТГ, кортизол) | Депрессия, тревога |

Примечание. ICAM – Inter-Cellular Adhesion Molecule 1; RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; АКТГ – адренкортикотропный гормон.

с прогрессированием ОРДС ($p=0,03$) и риском летальности [58]. По данным Q. Ruan и соавт. [56], средняя концентрация ИЛ6 у впоследствии умерших пациентов ($11,4\pm 8,5$ пг/мл) была достоверно выше, чем у выживших ($6,8\pm 3,6$ пг/мл; $p<0,001$). Согласно материалам другого метаанализа [68] (9 исследований, 1426 пациентов), средняя концентрация ИЛ6 у «тяжелых» пациентов с COVID-19 была достоверно выше, чем у «не тяжелых» (средняя разница – $38,6$ пг/мл; $p<0,001$). При мета-регрессии было установлено, что увеличение концентрации ИЛ6 достоверно ассоциируется с увеличением летальности ($p=0,03$). Риск развития тяжелого течения COVID-19 возрастает при уровне ИЛ6 >55 пг/мл, а летальности – при его уровне >80 мг/мл. У пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, увеличение концентрации ИЛ6 в сыворотке коррелирует с распространенностью воспаления легких ($>50\%$) по данным компьютерной томографии (КТ) и выраженным снижением числа CD4+ и CD8+ клеток [61]. В исследовании T. Herold и соавт. [66] установлено, что повышение концентрации ИЛ6 высоко достоверно ассоциируется с потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и является предиктором развития дыхательной недостаточности (ИЛ6 >80 пг/мл; AUC=0,98). Метаанализ трех исследований [69–71] показал, что развитие тяжелого течения COVID-19 достоверно ассоциируется с увеличением соотношения ИЛ6/ИФН γ [72], а снижение уровня ИФН γ , характерное для тяжелой формы COVID-19, коррелирует с низким содержанием CD4+, CD8+ и ЕК-клеток [32]. Увеличение концентрации ИЛ6, СРБ и наличие артериальной гипертензии (АГ) лучше всего коррелируют с риском тяжелого течения COVID-19 (AUC=0,900) [64], а у пациентов с ОРДС – с гиперфибриногенемией ($p=0,003$) [73]. В то время как вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 не коррелирует с тяжестью состояния больных [74], при критическом течении COVID-19 в сыворотках пациентов выявляется РНК SARS-CoV-2 (РНКмия) в сочетании с выраженным увеличением концентрации ИЛ6 [75]. Это соответствует концепции о «вирусном сепсисе» как ведущей причине развития синдрома цитокинового шторма при COVID-19 [76]. Кроме того, тяжесть COVID-19 ассоциируется с пороговой концентрацией ИЛ6 ($24,3$ пг/мл), особенно при сочетанном увеличении уровня D-димера (AUC=0,840) с чувствительностью и специфичностью 93,3 и 96,4% соответственно [77]. Наконец, увеличение концентрации ИЛ6 (а также СРБ) значительно чаще имеет место при тяжелом течении COVID-19, чем при умеренном в пределах «пороговых» концентраций – ИЛ6 $>32,1$ пг/мл или СРБ $>41,8$ мг/л [78]. Наряду с самим ИЛ6 у пациентов с COVID-19 обычно наблюдается увеличение концентрации «суррогатных» биомаркеров, отражающих гиперпродукцию этого цитокина, таких как СРБ [79–83] и сывороточный амилоидный белок А [84], также ассоциирующихся с тяжелой формой заболевания.

Эффективность моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 и интерлейкину 6 при COVID-19

Как уже отмечалось, мАТ, блокирующие связывание ИЛ6 с соответствующими рецепторами или самим ИЛ6, широко используются для лечения ИВРЗ [41, 46, 85–87]. К ним относятся (табл. 3): ТЦЗ (Tocilizumab, Актемра, Roche, Швейцария), САР (Sarilumab, Кефзара, «Санофи-Авентис», Франция) и, в последние годы, силтуксимаб (СЛТ). В настоящее время завершается фаза II рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) оригинального российского препарата (Левилимаб, ВСД-089, БИОКАД, Россия), представляющего собой человеческие мАТ к ИЛ6Р, при РА. В текущем году планируется регистрация еще одного российского препарата – олокизумаба («Р-Фарм», Россия), блокирующего не ИЛ6Р, а ИЛ6.

Хотя в настоящее время ингибиторы ИЛ6 не получили официальной регистрации для использования при COVID-19, эти препараты (в первую очередь, ТЦЗ) начали применять off-label для лечения пациентов с наиболее тяжелым течением этой патологии, нередко по жизненным показаниям.

Материалы, касающиеся оценки эффективности ТЦЗ при COVID-19, включают несколько открытых исследований [88–96], клинических наблюдений [97–111] и систематических обзоров [112, 113] (табл. 4).

В открытое исследование Р. Luo и соавт. [88] было включено 15 пациентов (12 мужчин и 3 женщины, средний возраст – 73 года). У 2 (13%) имела место умеренная, у 6 (40%) – тяжелая и у 7 (46,7%) – критическая формы заболевания. Десять пациентов (66,7%) имели как минимум одно коморбидное заболевание. Дозы ТЦЗ варьировали от 80 до 600 мг (в/в однократно). Восемь пациентов получали ТЦЗ в комбинации с глюкокортикоидами (ГК), 5 (33,3%) пациентов – две и более дозы ТЦЗ. Трое пациентов с критической формой COVID-19 (двое страдали АГ) умерли на 6-й ($n=2$) и 7-й день ($n=1$), а у одного отмечено нарастание

Таблица 3 Сравнительная характеристика ингибиторов ИЛ6

| Характеристики | ТЦЗ | САР | СЛТ |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| Тип антител | Гуманизированные, IgG1 | Человеческие, IgG1 | Гуманизированные, IgG1к |
| Терапевтическая мишень | рИЛ6Р и мИЛ6Р | рИЛ6Р и мИЛ6Р | Циркулирующий ИЛ6 |
| Блокирование сигнализации | Цис- и транс-сигнализация | Цис- и транс-сигнализация | Цис-сигнализация |
| Путь введения | В/в и п/к | П/к | В/в |
| Стандартная доза | 8 мг/кг (в/в) в месяц; 162 мг (п/к) 1 раз в неделю | 150 или 200 мг (п/к) 1 раз в 2 нед | 11 мг/кг 1 раз в 3 нед |
| Время для достижения C_{max} | 2,8 сут (п/к) | 2–4 сут (п/к) | – |
| Объем распределения | 6,4 л (п/к) | 8,3 л (п/к) | 4,5 л |
| Период полувыведения | ≤ 12 дней | ≤ 10 дней | 20,6 дня |
| Официальные показания | РА, системный и полиартрикулярный ЮИА, гигантоклеточный артериит, синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии | РА | Мультицентрическая болезнь Кастлемана (HIV-негативная и HHV-8-негативная) |

Примечание. В/в – внутривенно; п/к – подкожно; РА – ревматоидный артрит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит.

Таблица 4 Результаты лечения пациентов с COVID-19 ингибиторами ИЛ6Р или ИЛ6

| Авторы, источник | Число больных (пол) | Возраст, годы | Симптомы COVID-19 | Коморбидные заболевания | Течение COVID-19 | Лечение | Исходы |
|-------------------------------|---|----------------|---|--|--|------------------------------------|---|
| P. Luo и соавт. [88] | 15 (М – 80%) | 73 (средний) | Нет данных | АГ (60%), СД (27%), инсульт (20%) | Критическое (47%) | ТЦЗ 80–600 мг (в/в) | Летальность – 20% |
| X. Xu и соавт. [89] | 21 (М – 86%) | 57 (средний) | Лихорадка (100%), кашель (67%), недомогание (29%) | АГ (43%), СД (24%), инсульт (5%), ХОБЛ (5%), инсульт (29%) | Критическое (19%) | ТЦЗ 400 мг (в/в) однократно | Выздоровление – 90% |
| M. Roumier и соавт. [90] | 30 (М – 80%) | 58,8 (средний) | Нет данных | АГ (20%), кардиоваскулярные заболевания (13,3%), ХЗП (13,3%), ХОБЛ (13,3%), СД (23,3%), ожирение (16,7%) | Критическое (23%) | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 1 инфузия | Летальность – 10%, Выздоровление – 20% |
| L. Klopfenstein и соавт. [91] | 20 Группа сравнения (25 пациентов, получавших стандартную терапию) | 76,8 (средний) | « « | АГ (55%), кардиоваскулярные заболевания (70,0%), СД (5; 25%), ХОБЛ (4; 20%), злокачественные опухоли (35%), индекс Charlson (5,3, средний) | « « | ТЦЗ 1 или 2 стандартные дозы | Группа ТЦЗ против группы сравнения: летальность и перевод в ОИТ (25% против 75%; p=0,002); потребность в ИВЛ (0% против 32%; p=0,0005), летальность (25% против 48%; p=0,066) |
| L. Quartuccio и соавт. [92] | 42 (М – 78,6%) | 62,4 | « « | АГ (47,6%), индекс Charlson ≥ 2 (11,9%) | Тяжелое/критическое (100%); ИВЛ – 27 пациентов | ТЦЗ | Без ИВЛ (n=26); летальность – 1 пациент на ИВЛ (n=26): летальность – 11 (42,3%) пациентов; выздоровление – 50% (у 11 пациентов – инфекционные осложнения) |
| P. Toniati и соавт. [93] | 100 (М – 88%) | 62 | « « | Нет данных | Тяжелое/критическое | ТЦЗ 8 мг/кг 2 инфузии (через 12 ч) | Улучшение – 68; стабилизация – 8; ухудшение – 23; летальный исход – 20; НЛР: септический шок – 2, перфорация кишечника – 1 |
| R. Alattar и соавт. [94] | 25 (М – 92%) | 58 | Лихорадка (92%), кашель (84%), одышка (72%), «матовое стекло» (КТ) – 100% (билатеральные – 92%) | СД (48%), ХБП (16%), кардиоваскулярные заболевания (12%) | Тяжелое/критическое | ТЦЗ 5,7 мг/кг (средняя) | Выздоровление – 36% Отсутствие улучшения (ИВЛ) – 52% Летальность – 12% |
| M. Colaneri и соавт. [101] | 21 (М – 19) | 62,3 | Нет данных | ИЗЛ (12 пациентов), кардиоваскулярные заболевания (2 пациента), АГ (8 пациентов), СД (2 пациента), ожирение (4 пациента) | Нет данных | ТЦЗ – стандартная доза | Лечение ТЦЗ не приводило к снижению потребности в переводе в ОИТ (ОШ=0,11; p=0,22) и летальности (ОШ=0,78; p=0,84) |
| J.M. Michot и соавт. [100] | 1 (М) | 42 | Кашель, лихорадка, одышка, «матовое стекло» (КТ) | Рак почки с метастазами | Тяжелое (увеличение СРБ, кислородная поддержка без ИВЛ) | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии | Выздоровление |
| F. Fontana и соавт. [103] | 1 (М) | 61 | Лихорадка, снижение сатурации, «матовое стекло» (КТ) | Почечная недостаточность, лимфома маргинальной зоны, эмболия легочных сосудов, болезнь Паркинсона | Тяжелое (увеличение СРБ, ИЛ6, кислородная поддержка без ИВЛ) | ТЦЗ 324 мг (п/к) | Выздоровление |

| Авторы, источник | Число больных (пол) | Возраст, годы | Симптомы COVID-19 | Коморбидные заболевания | Течение COVID-19 | Лечение | Исходы |
|------------------------------------|---------------------|---------------|---|---|---|---|---|
| X. Zhang и соавт. [102] | 1 (М) | 60 | Лихорадка, кашель, одышка, снижение сатурации | Множественная миелома | Тяжелое | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 1 инфузия | Выздоровление |
| M.H. Odievre и соавт. [96] | 1 (Ж) | 16 | Лихорадка, кашель, аносмия, одышка, «матовое стекло» (КТ) | Серповидно-клеточная анемия | Критическое | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии | Улучшение |
| J. Radbel и соавт. [98] | 1 (М) | 40 | Лихорадка, кашель, одышка, «матовое стекло» (КТ), ОРДС | | Тяжелое | ТЦЗ 4 мг/кг (в/в) 12 инфузий | Септический шок |
| | 1 (Ж) | 69 | Лихорадка, кашель, одышка, «матовое стекло» (КТ), ОРДС | РА, СД, апластическая анемия | Критическое | ТЦЗ 700 мг (в/в) | Вторичный ГЛГ |
| F. Alberici и соавт. [97] | 6 | | | После трансплантации почки | | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии | 3 пациента – снижение потребности в механической вентиляции легких, 2 пациента – положительная динамика КТ легких, 2 пациента – летальный исход |
| J.L. Blanco и соавт. [104] | 1 (М) | 49 | | ВИЧ, гипотиреоз | Критическое (механическая вентиляция легких, увеличение уровней СРБ, ИЛ6, D-димера) | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 1 инфузия | ЭКМО, сохранение критического состояния |
| M. Celina и соавт. [105] | 1 (М) | 64 | | Нет | Критическое (механическая вентиляция легких, увеличение уровней СРБ, ИЛ6) | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии | Снижение уровня СРБ, прекращение механической вентиляции |
| G. de Luna и соавт. [106] | 1 (М) | 45 | | Серповидно-клеточная анемия | Тяжелое (повышение уровней СРБ и ферритина) | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 1 инфузия | Выздоровление |
| S. Di Giambenedetto и соавт. [107] | 3 (М) | 71, 45, 53 | | АГ (2 пациента) | Тяжелое (повышение уровня СРБ, пневмония) | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии (2 пациента), 3 инфузии (1 пациент) | Быстрое исчезновение респираторных симптомов, лихорадки, снижение СРБ |
| A.J. Ferrey и соавт. [99] | 1 (М) | 56 | | Почечная недостаточность, ИБС с ишемической кардиомиопатией | Тяжелое (повышение уровней СРБ и ферритина) | Нет данных | Сохранение критического состояния |
| M.E. Hartman и соавт. [108] | 1 (М) | 44 | | АГ, гиперлипидемия | Критическое (повышение уровней СРБ, ИЛ6, ферритина, ЭКМО) | ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 3 инфузии | Снижение уровня СРБ, экстубация |
| S.P. Treon и соавт. [109] | 1 (М) | 58 | | Макроглобулинемия Вальденстрема | Умеренное (кислородная поддержка без механической вентиляции легких) | ТЦЗ 400 мг 1 инфузия | Снижение уровня СРБ, улучшение кислородного насыщения легких, затем усиление гипоксии, увеличение уровня СРБ, переход на механическую вентиляцию легких |
| S.Y. Wong и соавт. [110] | 1 (М) | 82 | | АГ, СД | Тяжелое (механическая вентиляция легких) | ТЦЗ 500 мг | Выздоровление |

| Авторы, источник | Число больных (пол) | Возраст, годы | Симптомы COVID-19 | Коморбидные заболевания | Течение COVID-19 | Лечение | Исходы |
|------------------------------|---------------------|---------------|--|--|--|---|---|
| L. Holzhauser и соавт. [111] | 1 (Ж) | 59 | Лихорадка, миалгии, диарея, усталость, кашель, одышка, пневмония (КТ) | Пересадка сердца; васкулопатия сердечного аллографта сердца, СД, АГ, почечная недостаточность | Критическое (механическая вентиляция легких, ЭКМО) | ТЦЗ 400 мг | Летальный исход |
| | 1 (М) | 75 | Лихорадка, диарея, кашель, одышка, потеря аппетита | Трансплантация сердца | Тяжелое | ТЦЗ 400 мг | Выздоровление |
| G. Gritti и соавт. [117] | 21 (М – 85,7%) | 64 | Лихорадка, одышка, сухой кашель, диарея, усталость, миалгия, анорексия, «матовое стекло» (КТ) – 100% | АГ (42,9%), СД (23,8%), сердечно-сосудистые заболевания (19,1%), злокачественные новообразования (4,8%), инсульт (4,8%), почечная недостаточность (4,8%) | Тяжелое | СЛТ 11 мг/кг (700–1200 мг) в/в 1 раз или 2 раза (5 пациентов) | Отсутствие потребности в неинвазивной вентиляции легких / вентиляция с постоянным положительным давлением (33%), отсутствие динамики (43%), ухудшение (24%): интубация или гибель (1 пациент); нормализация СРБ (у 16/16 пациентов) |

Примечание. СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

тяжести заболевания. У остальных пациентов, в том числе у троих из семи в критическом состоянии и у всех в тяжелом / умеренно тяжелом состоянии, отмечены стабилизация или клиническое улучшение. Интересно, что летальность ассоциировалась с отсутствием положительной динамики концентрации СРБ и ИЛ6. X. Xu и соавт. [89] представили материалы ретроспективного анализа результатов лечения ТЦЗ 21 пациента (18 мужчин и 3 женщины, средний возраст – 56,8±16,5 года) с тяжелым (n=17) или критическим (n=4) течением COVID-19; 18 пациентов получили однократную инфузию ТЦЗ, три пациента – две 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 ИВЛ (в течение 5 дней у 75% пациентов), исчезновение признаков «матового стекла» по данным 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 умеренной формы заболевания в тяжелую, обнаружении диффузных очагов «матового стекла» в легких и повышении концентрации ИЛ6. M. Roumier и соавт. [90] применили ТЦЗ у 30 пациентов с обусловленной COVID-19 пневмонией (возраст <80 лет, длительность заболевания >5 дней), у которых имело место быстрое нарастание легочной недостаточности. Группу сравнения составили 29 пациентов, соответствующих основной группе по основным демографическим показателям и тяжести заболевания. Через 8 дней (6,0–9,75 дня) в основной группе по сравнению с контролем отмечено снижение потребности в ИВЛ [отношение шансов (ОШ) 0,42; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,89; p=0,025], а также летальности (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,05–0,95;

p=0,04). Среди пациентов, которым не требовалось пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ; 23 пациента основной группы и 16 пациентов группы сравнения), отмечено снижение риска последующего перевода в ОИТ (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,06–0,48; p=0,0001). Переносимость ТЦЗ была хорошей. Только у одного пациента отмечено увеличение концентрации печеночных ферментов, а еще у одного развилась умеренная пневмония. При ретроспективном анализе 20 пациентов с COVID-19, имеющих высокий индекс коморбидности (Charlson) и более тяжелую форму заболевания (высокая потребность в терапии кислородом, лимфопения, высокий СРБ), чем в группе сравнения, лечение ТЦЗ приводило к улучшению прогноза: уменьшению потребности в переводе в ОИТ и летальности (p=0,002) [91]. S. Scarscia и соавт. [95] провели пилотное открытое проспективное многоцентровое исследование ТЦЗ, в которое были включены 63 пациента с тяжелым течением COVID-19 (56 мужчин и 7 женщин, возраст 62,6±12,5 года). Введение ТЦЗ привело к положительной динамике PaO₂/FiO₂ (индекс оксигенации) с 152±52 до 283,73±115,8 через 7 дней и до 302,2±126 через 14 дней (p<0,05). Общая смертность составила 11% и ассоциировалась с высоким базальным уровнем D-димера, но не ИЛ6. Инициация терапии ТЦЗ в первые 6 дней от момента госпитализации увеличивала вероятность выживаемости (отношение рисков 2,2; 95% ДИ 1,3–6,7; p<0,05). Представляют интерес материалы ретроспективного анализа 111 пациентов, из которых 42 получали лечение ТЦЗ, а 69 – стандартную терапию [92]. В группе пациентов, которым назначали ТЦЗ (n=42), все пациенты получали противовирусную терапию и 40% – ГК. Установлено, что в группе ТЦЗ 62% находились на ИВЛ, трое пациентов погибли (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 пациентов в группе ТЦЗ базальная концентрация СРБ, ИЛ6 ($p < 0,001$) и нейтрофилов ($p = 0,04$) была достоверно выше, а лимфоцитов ($p < 0,0001$) — достоверно ниже у больных, находившихся на ИВЛ, чем у не нуждающихся в ИВЛ. P. Toniati и соавт. [93] представили материалы проспективного наблюдения 100 пациентов с COVID-19 и тяжелым ОРДС, нуждающихся в ИВЛ: 43 пациента получили инфузии ТЦЗ в условиях ОИТ, а остальные 57 — в терапевтическом отделении. Из 57 пациентов у 37 (65%) отмечено улучшение, позволившее перейти на неинвазивную вентиляцию легких, 7 — оставались в стабильном состоянии, а у 13 (23%) отмечено ухудшение (10 пациентов скончались, трое переведены в ОИТ). В группе, включавшей 43 пациента, находившихся в ОИТ, у 32 (74%) отмечено улучшение (у 17 была прекращена ИВЛ), два пациента 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%) пациентов, у 66 из которых была явная положительная динамика КТ, проявляющаяся в исчезновении признаков «матового стекла» в легких; 15 пациентов выздоровели и выписались из клиники. Ухудшение состояния отмечено у 33 (33%) пациентов, среди которых у 20 имел место летальный исход. По данным ретроспективного исследования R. Alattar и соавт. [94], наблюдавших 25 пациентов с COVID-19, в целом по группе лечение ТЦЗ ассоциировалось с нормализацией температуры тела, снижением концентрации СРБ со 193 мг/л до менее чем 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%) пациентов выписались из стационара, у троих отмечен летальный исход. В то же время M. Colaneri и соавт. [96] не выявили снижения летальности и потребности в переводе в ОИТ у пациентов, получавших лечение ТЦЗ ($n = 21$) по сравнению с контрольной группой, соответствующей по демографическим клиническим показателям группе пациентов, леченных ТЦЗ.

Промежуточный анализ материалов РКИ фазы II (CORIMUNO-TOCI), в которое были включены пациенты с обусловленной COVID-19 пневмонией, свидетельствуют о том, что лечение ТЦЗ ($n = 65$) приводит к снижению потребности в ИВЛ по сравнению с контрольной группой ($n = 64$) [114].

Группа экспертов Всемирной организации здравоохранения обсудила данные клинических протоколов, освещающих применение ТЦЗ у пациентов с COVID-19 в Италии и Испании в реальной клинической практике [115]. В Бергамо (госпиталь ASST Papa Giovanni XXIII) ТЦЗ (800 мг) был назначен 59 пациентам с пневмонией при COVID-19 и высоким уровнем ИЛ6 (в среднем 142 пг/мл). Улучшение отмечено у 36% пациентов, ухудшение — у 32%, отсутствие эффекта — у 32%. В Болонье в открытый протокол было включено 416 пациентов с SaO_2 (сатурация кислородом) $< 92\%$ и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст. Однократная доза ТЦЗ составила в среднем 8 мг/кг с повторным (при необходимости) введением, но всего не более 800 мг. Необходимость проведения ИВЛ или летальный исход отмечены у 10% пациентов, получавших ТЦЗ, и у 30% в группе стандартной терапии. Однако пациенты, получавшие ТЦЗ, имели более легкую форму заболевания, чем в контроле.

В Милане ТЦЗ (п/к) применяли у 75 пациентов с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст. Все пациенты получали гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, ремдесивир, азитромицин и ГК. В целом, по сравнению с «историческим» контролем, у пациентов, получавших ТЦЗ, не отмечено существенного клинического улучшения и исходов заболевания. Факторами риска неблагоприятного прогноза были ожирение, АГ, лимфоцитоз и уровень ИЛ6 < 100 мг/мл. Обращает на себя внимание тот факт, что у 31% пациентов в группе ТЦЗ имела место тяжелая бактериальная инфекция. В другом исследовании, проведенном в Испании, ингибиторы ИЛ6Р получали 100 пациентов: 50 пациентов — ТЦЗ (400 мг однократно) и 50 — САР (в/в или п/к). Критериями включения в исследование были $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст., отсутствие потребности в ИВЛ (30% пациентов получали неинвазивную вентиляцию легких). Лечение ТЦЗ ассоциировалось с умеренным улучшением выживаемости пациентов, а материалы, касающиеся САР, пока не анализировались.

В то же время разочаровывают предварительные результаты многоцентрового РКИ (II/III фазы) САР, в которое включено 400 пациентов COVID-19, находящихся в тяжелом или критическом состоянии (потребности в ИВЛ, высокоскоростной назальный поток и/или госпитализация в ОИТ) [116]. Промежуточный анализ (в рамках фазы II) не выявил достоверных различий в эффективности терапии САР в дозе 400 мг в/в ($n = 145$) по сравнению с контролем ($n = 77$) в отношении всех анализируемых «конечных точек»: летальности (23% против 27%), потребности в продолжении вентиляции легких (23% против 27%), клинического улучшения (59% против 41%), прекращения процедур высокоскоростного назального потока (58% против 41%), выписки из стационара (53% против 41%). Исключением было более выраженное снижение концентрации СРБ в группе САР, чем в контроле (-79% против -21%).

Получены предварительные результаты, касающиеся эффективности и безопасности применения СЛТ у 21 пациента с COVID-19, осложненным ОРДС [117]. В целом эффективность терапии можно оценить как удовлетворительную. У всех пациентов наблюдалась нормализация (в пределах 5–7 дней) уровня СРБ, у 2/3 — улучшение или стабилизация функции легких. Тем не менее у 5 пациентов отмечена отрицательная динамика (один пациент погиб), потребовавшая проведения ИВЛ. Следует подчеркнуть, что особенностями пациентов, получавших терапию СЛТ, были относительно молодой возраст и избыточная масса тела, а у 23% имел место СД. В связи с этим представляется интересными данные о том, что эффективность терапии ингибиторами ИЛ6Р (ТЦЗ) существенно ниже у пациентов с гипергликемией, чем с нормогликемией, и ассоциируется с более высоким базальным уровнем ИЛ6 у пациентов с гипергликемией независимо от наличия СД [118].

Недавно F. Khan и соавт. [113] представили предварительный систематический обзор первых опубликованных результатов применения ингибиторов ИЛ6 (ТЦЗ и СЛТ) у пациентов с COVID-19 ($n = 59$) [88, 89, 100, 102]. В целом 34% пациентов выздоровели, частота летальности составила 6,8%. Следует обратить внимание на то, что, по предварительным данным, летальность у пациентов ($n = 1500$) с критической формой COVID-19 существенно выше (от 19,4 до 66,3%), хотя и зависит от доступности респираторной поддержки [119]. В то же время следует обратить внимание на недостатки проведенных исследований, а имен-

Таблица 5 Планируемые или текущие исследования ингибиторов ИЛ6 при COVID-19

| Регистрация | План | Лечение | Сравнение |
|---------------------------------|--|---|---|
| NCT04315480 | РКИ (фаза II) | ТЦЗ | Нет |
| NCT04359667 | Проспективное | ТЦЗ | Нет |
| NCT04310228 ChiCTR2000030894 | РКИ (3 группы) | Флавиавир в комбинации с ТЦЗ | Флавиавир ТЦЗ |
| NCT04341870 | РКИ (фаза II/III) | САР, азитромицин, гидроксихлорохин | САР |
| NCT04335305 ChiCTR2000029765 | РКИ (фаза II) РКТ (фаза IV) | ТЦЗ, пембролизумаб** | Стандартное лечение |
| | | ТЦЗ в комбинации со стандартной терапией | Стандартная терапия |
| NCT04306705 | Ретроспективное, когортное (3 группы) исследование | ТЦЗ в комбинации со стандартной терапией | ЗТП* в комбинации со стандартной терапией |
| NCT04322188 | Ретроспективное, случай-контроль | СИЛ | Стандартная терапия |
| NCT04329650 | РКИ (фаза II) | СИЛ | Метилпреднизолон |
| NCT04346355 | РКИ (фаза II) | ТЦЗ в комбинации со стандартной терапией | Стандартная терапия |
| NCT04365764 | Наблюдательное, случай-контроль | Различные методы лечения, включая ТЦЗ и САР | Нет |
| NCT04333914 | РКИ (фаза II) | Аналог хлорохина (GNS651) Ниволумаб*** ТЦЗ | Стандартная терапия |
| NCT04356937 | РКИ (фаза III) | ТЦЗ | Плацебо |
| NCT04363853 | Проспективное (фаза II) исследование | ТЦЗ | Нет |
| NCT04363736 | РКИ (фаза II) | ТЦЗ 8 мг/кг | ТЦЗ 4 мг/кг |
| NCT04357808 | РКИ (фаза II) | САР и стандартная терапия | Стандартная терапия |
| NCT04327388 | РКИ (фаза II/III) | САР | Плацебо |
| NCT04331795 | РКИ (фаза II), non-inferiority | ТЦЗ 200 мг, п/к ТЦЗ 80 мг, п/к | Нет |
| NCT04366206 | Проспективное исследование, наблюдательная когорта | Различные формы терапии, включая ТЦЗ и САР | Нет |
| NCT04357860 | РКИ (фаза II) | САР 200 мг САР 400 мг | Плацебо |
| NCT04372186 | РКИ (фаза III) | ТЦЗ | Плацебо |
| NCT04320615 | РКИ (фаза III) | ТЦЗ | Плацебо |
| NCT04330638 | РКИ (фаза IV; 6 групп) | Анакинра СИЛ Анакинра и СИЛ ТЦЗ Анакинра и ТЦЗ | Общая практика |
| NCT04332094 | РКИ (фаза II) | ТЦЗ, гидроксихлорохин, азитромицин | Гидроксихлорохин, азитромицин |
| NCT04361032 | РКИ (фаза III) | ТЦЗ, эноксапарин, стандартная терапия | Дефероксамин, эноксапарин и стандартная терапия |
| NCT04335071 | РКИ (фаза II) | ТЦЗ | Плацебо |
| NCT04345445 | РКИ (перекрестное) | ТЦЗ Метилпреднизолон | Нет |
| NCT04332913 | Наблюдательное, когортное исследование | ТЦЗ | Нет |
| NCT04317092 | РКИ (фаза II; 1 группа), наблюдательное когортное исследование | ТЦЗ | Нет |
| NCT04321993 | Нерандомизированное исследование (фаза II) | Лопиновир/ритонавир Гидроксихлорохин Барицитиниб САР | Нет |

но: их ретроспективный характер, предоставление неполных данных о сопутствующей терапии, отдаленных исходах и др. Это послужило основанием для планирования очень большого числа РКИ, характеристика которых представлена в табл. 5 [120]. Разнообразие протоколов, которые включают в себя как классические РКИ, так и прямые («head-to-head») сравнительные исследования эффективности различных ингибиторов ИЛ6 и ИЛ1, а также препаратов, используемых для иммунофармакотерапии злокачественных новообразований (ингибиторы «иммунных контрольных точек»), позволяет надеяться на более глубокое понимание истинного места ингибиторов ИЛ6 и создание предпосылок для персонализированной терапии тяжелых форм COVID-19.

Рекомендации

Разработаны предварительные рекомендации (протоколы), касающиеся применения ТЦЗ для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 или имеющих высокий риск развития синдрома цитокинового шторма [121–128]. К основным положениям рекомендаций относятся следующие: мультидисциплинарный подход, основанный на консенсусе специалистов — реаниматологов, гематологов, инфекционистов и ревматологов; доказательства развития «гипервоспаления», в том числе увеличение концентраций ИЛ6, ферритина, высокое значение HScore (reactive hemophagocytic syndrome diagnostic score; <http://saintantoine.aphp.fr/score>) в динамике; исключение других форм инфекционной патологии, кроме SARS-CoV-2.

Показания

1. Пациенты с респираторными симптомами, находящиеся в тяжелом, но не критическом состоянии, имеющие признаки нарушения газообмена, проявляющиеся в умеренной одышке, тахипноэ, отрицательной динамике SpO₂ или SpO₂ <93%, PaO₂/FiO₂ <30 мм рт. ст., в отсутствие «критических» проявлений заболевания, таких как тяжелая респираторная недостаточность, ОРДС, нарушение сознания, кардиогенный шок.

2. Пациенты с респираторными симптомами, находящиеся в критическом состоянии, имеющие клинические проявления ОРДС, в том чис-

ле умеренный ОРДС (Берлинские критерии: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.), или тяжелую дыхательную недостаточность, или признаки ухудшения течения ОРДС, нуждающиеся в ИВЛ, или в состоянии шока, или имеющие сопутствующую мультиорганную недостаточность, требующую интенсивного мониторинга и терапии.

3. Пациенты с высоким риском развития синдрома цитокинового шторма (ферритин >600 мкг/мл; D-димер $>1,0$ мг/л) в сочетании с нарастанием неблагоприятных клинических проявлений.

Назначение ингибиторов ИЛ6 не целесообразно при низкой вероятности выживания пациентов (<48 ч) и проведения ИВЛ (>48 ч).

Режим дозирования

Индукционная терапия:

- ТЦЗ (в/в, в течение 60 мин):
50–60 кг – 400 мг,
≥60–85 кг – 600 мг,
≥85 кг – 800 мг;
- САР – 200–400 мг (п/к).

Дополнительное назначение ингибиторов ИЛ6Р в той же дозе через 8–12 ч:

- отсутствие или недостаточный клинический эффект, или
- отсутствие снижения концентрации высокочувствительного СРБ $<50\%$ от исходного, и/или
- отсутствие снижения концентрации D-димера, фибриногена или ферритина.

Мониторинг (до первого введения, сразу перед вторым введением, через 24 ч и 36 ч после второго введения):

- общий анализ крови, включая тромбоциты;
- аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза (АЛТ/АСТ);
- лактатдегидрогеназа;
- D-димер;
- ферритин;
- СРБ;
- ИЛ6.

Абсолютные противопоказания

- Гиперчувствительность к ТЦЗ, САР, СЛТ и любому компоненту препаратов.
- Тяжелые бактериальные и грибковые инфекции (выраженное увеличение концентрации прокальцитонина).
- Выраженное повышение концентрации АСТ/АЛТ (>5 верхних границ нормы).
- Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/л$).
- Тромбоцитопения ($<50,0 \cdot 10^9/л$).
- Недавнее (с учетом периода полувыведения) применение генно-инженерных биологических препаратов или таргетных базисных противовоспалительных препаратов по поводу иммуновоспалительных заболеваний.

Продолжение табл. 5

| Регистрация | План | Лечение | Сравнение |
|-------------|----------------------------------|--|---|
| NCT04315298 | РКИ (фаза II/III; 3 группы) | Высокие дозы САР Низкие дозы САР | Плацебо |
| NCT04324073 | РКИ (фаза II/III) | САР | Стандартная терапия |
| NCT04331808 | РКИ (фаза II) | ТЦЗ | « « |
| NCT04322773 | РКИ (фаза II; 4 группы) | ТЦЗ (в/в) ТЦЗ (п/к) САР (п/к) | « « |
| NCT04345289 | РКИ (фаза III; 6 групп) | Плазма выздоровевших пациентов САР Гидроксихлорохин Барицитиниб | Инъекционная форма плацебо Пероральная форма плацебо |
| NCT04370834 | РКИ (фаза II) | ТЦЗ | Нет |
| NCT04361552 | РКИ (фаза III) | ТЦЗ и стандартная терапия | Стандартная терапия |
| NCT04339712 | Нерандомизированное исследование | Анакинра ТЦЗ | Нет |
| NCT04359901 | РКИ (фаза II) | САР и стандартная терапия | Стандартная терапия |

Примечание. *ЗТП – непрерывная заместительная почечная терапия; **пембролизумаб – человеческое МАТ (IgG4), селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2; ***ниволумаб – человеческое МАТ (IgG4), блокирующее взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2).

Относительные противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Латентный туберкулез.
- Нетяжелые бактериальная и грибковая инфекции, гепатит В и С.
- Сердечная недостаточность (IV класс по NYHA).
- Тяжелое (неоперабельное, многососудистое) поражение коронарных артерий.
- Цирроз печени (счет MELD-Na ≥ 25), алкогольный гепатит (счет MELD-Na ≥ 30), рак печени.
- Тяжелая деменция, прогрессирующие нервно-мышечные заболевания.
- Тяжелые, хронические заболевания легких с исходной потребностью в кислороде $\geq 60\%$ FiO_2 ; первичная легочная гипертензия (III–IV класс по NYHA).
- Прогрессирующие онкологические заболевания.

Предупреждение

На фоне лечения ингибиторами ИЛ6Р может наблюдаться развитие нейтропении (в течение 2 дней после введения, максимальное – через 24 ч), тромбоцитопении и увеличение уровней печеночных трансаминаз.

Перспективы

Несмотря на несомненное участие гиперпродукции ИЛ6 в иммунопатогенезе синдрома цитокинового шторма при COVID-19, что в первую очередь подтверждается эффективностью терапии ингибиторами ИЛ6, остаются нерешенными проблемы, касающиеся показаний для назначения терапии этими препаратами, прогнозирования риска развития этой патологии, исходов, вариантов течения, нежелательных лекарственных реакций [129, 130]. В целом можно констатировать, что тактика ведения пациентов с COVID-19 носит эмпирический характер и нуждается в дальнейшем совершенствовании. Очевидно, что основными проблемами фармакотерапии COVID-19 (как и многих других вирусных инфекций) остаются трудность реализации «превентивной» стратегии (вакцинация) и отсутст-

вие противовирусных препаратов с доказанной эффективностью. Специфическими для COVID-19 проблемами являются мужской пол, пожилой возраст пациентов и высокая мультиморбидность (СД, кардиоваскулярная патология, болезни легких и др.), ухудшающие прогноз при этом заболевании [131], а также прием большого числа лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы АПФ и др.), которые потенциально могут оказывать негативное влияние на течение вирусной инфекции. Имеются данные, что АГ и СД ассоциируются с замедлением клиренса SARS-CoV-2 из кровяного русла [132].

Следует подчеркнуть, что в ревматологии уже давно с успехом адаптирована стратегия «Лечение до достижения цели» – Treat To Target, суть которой заключается в ранней агрессивной терапии («окно возможности» – window of opportunity) наиболее эффективными препаратами для достижения ремиссии заболевания [133]. Мы полагаем, что, несмотря на существование принципиальных отличий ИВРЗ (в первую очередь речь идет о РА как модели), для которых характерно относительно медленное прогрессирование заболеваний, от COVID-19, при котором может стремительно развиваться потенциально летальная патология легких и других внутренних органов (синдром цитокинового шторма), некоторые положения этой концепции приемлемы для COVID-19, по крайней мере гипотетически. Можно предположить, что при COVID-19 эта стратегия может быть реализована в короткий промежуток времени между завершением фазы вирусемии, когда «цитопатическое» действие вируса определяет формирование раннего («защитного», но не всегда эффективного) противовирусного иммунного ответа, и трансформацией патологии у некоторых пациентов в «гипериммунную» фазу, прогрессирующую в направлении синдрома цитокинового шторма. К сожалению, при COVID-19 сочетанное применение имеющихся в настоящее время противовирусных препаратов, а также препаратов с предполагаемой «двойной» активностью (например, гидроксихлорохина) не позволяет «открыть окно возможности» у определенной категории пациентов, имеющих, в силу ряда пока недостаточно понятных причин, высокий риск развития синдрома цитокинового шторма. Шаг в этом направлении был сделан в процессе «репозиционирования» ингибитора JAK 1/2 барицитиниба (БАРИ) – таргетного базисного противовоспалительного препарата (широко применяется для лечения РА, а в последнее время – и других иммуновоспалительных заболеваний). Напомним, что БАРИ, ингибируя активность JAK1 и JAK2, подавляет сигнализацию широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, в том числе ИЛ6 [134, 135]. Оказалось также, что наряду с противовоспалительным действием БАРИ обладает способностью блокировать инфицирование SARS-CoV-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [136, 137]. Предварительные результаты открытого исследования свидетельствуют об эффективности терапии БАРИ (4 мг в день в течение 2 нед) в ранний период болезни (≤ 6 дней) у пациентов с легким/умеренным течением обусловленной COVID-19 пневмонии [138]. Определенные надежды возлагаются на другой ингибитор JAK – руксолитиниб (как и БАРИ, селективен в отношении JAK1/2), который недавно получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения стероид-рефрактер-

ной болезни «трансплантат против хозяина», нередко осложняющейся неконтролируемым воспалительным повреждением внутренних органов [139]. Недавно получены данные об эффективности руксолитиниба у взрослых пациентов с вторичным ГЛГ [140].

Рассматривая перспективы применения ингибиторов ИЛ6 и JAK при COVID-19 в ранний период болезни, следует обратить внимание на определенные опасения, связанные с возможностью подавления антивирусного иммунного ответа [141], что делает опасным применение этих препаратов в ранний период болезни при не завершившейся вирусемии. Однако некоторые предварительные данные свидетельствуют о том, что сам ИЛ6 обладает способностью усиливать персистенцию вирусов, в том числе за счет подавления экспрессии перфонины и гранзима В в ЕК-клетках, участвующих в противовирусном иммунитете [142].

В более широком контексте иммуномодулирующей персонализированной терапии [130, 143], основанной на концепции «таксономии» цитокин-зависимых заболеваний [144, 145], продолжают интенсивные исследования, направленные на поиск других адекватных терапевтических «мишеней» при синдроме цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. Наряду с ИЛ6 изучаются (или обсуждаются) перспективы ингибиции других «провоспалительных» цитокинов: ИЛ1 [146, 147], ФНО α [148], ГМ-КСФ [38, 149], ИФН γ [14], ИЛ17 [150], ИЛ18 [151, 152], – а также активации системы комплемента [153] и даже анти-В-клеточной терапии мАТ к CD20 В-клеткам ритуксимабом (эффективен при ГЛГ, связанном с вирусом Эпштейна–Барр) [154]. Следует особо подчеркнуть, что, как и в случае с ИЛ6, многие из этих препаратов специально разрабатывались и с успехом применяются для лечения ИВРЗ [155, 156].

Одно из перспективных направлений фармакотерапии связано с ингибицией ИЛ1, который инициирует опосредованную NF- κ B (nuclear factor kappa – light-chain-enhancer of activated B cells) гиперпродукцию широкого спектра цитокинов, включая ИЛ6 [157]. Ингибиторы ИЛ1: анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ1) и канакинумаб (мАТ к ИЛ1 β) – весьма эффективны при широком круге аутовоспалительных заболеваний [158], а анакинра – также при сепсисе [159] и вторичном ГЛГ [160–162]. Совсем недавно были получены данные об успешном применении анакинры у 9 пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19 [163].

Потенциальной «терапевтической» мишенью как при ИВРЗ, так и при COVID-19 является ГМ-КСФ [164, 165] – «провоспалительный» цитокин, синтезирующийся в первую очередь миелоидными клетками и участвующий в дифференцировке и пролиферации нейтрофилов, дендритных клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток. Сигнализация ГМ-КСФ опосредуется JAK2 и потенциально блокируется БАРИ и другими ингибиторами JAK. Недавно было показано, что введение мАТ к рецепторам ГМ-КСФ – марвилимумаба (одна в/в инфузия) – пациентам (n=6) с тяжелым течением COVID-19 привело к быстрому (1–3 дня) исчезновению лихорадки, улучшению кислородного насыщения легких, тенденции к более быстрому выздоровлению; никому из пациентов не потребовалась ИВЛ (Kiniksa Pharmaceuticals, персональное сообщение). Запланировано РКИ (BREATHE), направленное на оценку эффективности и безопасности человеческих мАТ к ГМ-КСФ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложнен-

ным ОРДС [166]. мАТ к ИФН γ (эмапалумаб) прошел регистрацию FDA для лечения наследственного ГЛГ, начаты клинические испытания его эффективности при вторичной форме этой патологии [167, 168].

Среди цитокинов, которые могут потенциально участвовать в развитии синдрома цитокинового шторма, привлекает внимание ИЛ18, который рассматривается как важная патогенетическая «мишень» при некоторых формах синдрома активации макрофагов. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности рекомбинантного ИЛ18-связывающего белка (tadekinig alfa) у пациентов с синдромом активации макрофагов, ассоциированным с мутацией «gain-on-function» (мутация с приобретением функции) гена *NLRC4* инфламмосомы [169] и рефрактерной болезнью Стилла взрослых, нередко осложняющейся развитием синдрома активации макрофагов [170].

Система комплемента, с одной стороны, является важным компонентом врожденного иммунного ответа против вирусных инфекций, а с другой — принимает активное участие в развитии воспалительного повреждения органов и тканей [171]. У пациентов с COVID-19 в ткани легких (биопсия) выявлены массивные отложения активированных компонентов комплемента (С3а), в сыворотке — увеличение концентрации С5а (анафилоксин) [172], а в микрососудах легких и коже — депозиты С5b-9 (мембраноатакующий комплекс), С4d и сериновой протеазы, ассоциированной с манноза-связанным лектином (mannose binding lectin-associated serine protease) [173]. Все это вместе взятое свидетельствует об активации комплемента по альтернативному и лектиновому путям как важном эффекторном механизме системного микротромбоза (тромбовоспаление) при COVID-19 [174–176]. Это сближает COVID-19 с другими тромботическими микроангиопатиями, в том числе развивающимися как осложнение системной красной волчанки и АФС [177, 178]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности у пациентов с COVID-19 препарата экулизумаб (Солирис, Alexion, США), представляющего собой гуманизированные мАТ (IgG2/4k), блокирующие С5а-компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса [179], и нового низкомолекулярного ингибитора С3А семейства компстатинов (AMI-101) [180] у па-

циентов с COVID-19, осложненным ОРДС. Привлекает внимание авакопан (ССХ168, авасоран), пероральный низкомолекулярный антагонист С5а-рецепторов [181], который продемонстрировал эффективность при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системных васкулитах [182].

Как и при тяжелых обострениях иммуновоспалительных заболеваний и сепсисе, при COVID-19 применяется внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) [183], обладающий широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов [184]. Положительные результаты использования нескольких инфузий ВИГ при тяжелом течении COVID-19 получены в серии исследований [185, 186]. Примечательно, что в некоторых препаратах ВИГ обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [187]. С другой стороны, полагают, что плазма выздоровевших больных COVID-19 оказывает позитивный эффект не только за счет содержания антивирусных нейтрализующих антител, но и вследствие иммуномодулирующих эффектов, сходных с таковыми ВИГ [188].

Таким образом, проблема синдрома цитокинового шторма при COVID-19 за короткое время аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся изучения механизмов иммунопатогенеза и лечения ИВРЗ. Можно надеяться, что беспрецедентные усилия ученых и врачей всего мира позволят не только улучшить прогноз при COVID-19 и накопить бесценные знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с которыми человечество может столкнуться в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространенных ИВРЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор самостоятельно разработал концепцию статьи и подготовил рукопись. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available at: <https://www.who.int> (accessed 18.04.2020).
3. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 (In Russ.)].
4. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar-Apr;38(2):337-42.
5. Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:175-80.
6. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019 Feb 28;133(9):906-18. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
7. Guo L, Rondina MT. The era of thromboinflammation: platelets are dynamic sensors and effector cells during infectious diseases. *Front Immunol*. 2019 Sep 13;10:2204. doi: 10.3389/fimmu.2019.02204
8. Pedersen SF, Ho YC. A storm is raging. *J Clin Invest*. 2020 Apr 13. pii: 137647. doi: 10.1172/JCI137647
9. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum*. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/art.41285
10. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May 1;368(6490):473-4. doi: 10.1126/science
11. Violi F, Pastori D, Cangemi R, et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. *Thromb Haemost*. 2020 Apr 29. doi: 10.1055/s-0040-1710317
12. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 27. pii: S2213-2600(20)30216-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2

13. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383:1503-16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
14. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
15. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):5-17. doi: 10.1093/rheumatology/key006
16. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019 Feb 1;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
17. 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
18. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. *J Interferon Cytokine Res*. 2020;40(1):19-23. doi: 10.1089/jir.2019.0085
19. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol*. 2019 Jan 31;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055
20. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Apr 25. pii: S1359-6101(20)30048-4. doi: 10.1016/j.cytogfr
21. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0)
22. Schuler G, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Ann Rev Med*. 2015;66:145-59. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806
23. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2014 Sep;66(9):2613-20. doi: 10.1002/art.38690
24. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr 28. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
25. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424-32. doi: 10.1002/jmv.25685
26. 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
27. 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):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
28. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa272
29. Liu Y, Zhang C, Huang F, et al. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Nat Sci Rev*. 2020;nwaa037. doi: 10.1093/nsr/nwaa037
30. 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 Apr 18;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
31. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020 Apr 18. pii: S0163-4453(20)30223-1. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
32. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
33. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in wuhan, china. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248
34. Shi Y, Tan M, Chen X, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *medRxiv*. 2020.03.12.20034736. doi: 10.1101/2020.03.12.20034736
35. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. 2020. Available at: <https://academic.oup.com/nsr/article-abstract/doi/10.1093/nsr/nwaa041/5804736>
36. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
37. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):541-3. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
38. 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*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.945576
39. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans. *medRxiv*. 2020.04.06.20050575. doi: 10.1101/2020.04.06.20050575
40. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016 Jul;8(8):959-70. doi: 10.2217/imt-2016-0
41. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May;12(5):259-68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
42. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Apr 23. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
43. 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 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
44. Zhang C, Wu Z, Li JW, 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 Mar 29:105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020
45. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-7. doi: 10.1038/nrrheum.2014.127
46. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуноопалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (In Russ.)].
47. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-23. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
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;15:813-22. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904
49. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1507-17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222
50. 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 Apr 10:102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452
51. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Jun;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45

52. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):812-31. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.027
53. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018 Dec;18(12):773-89. doi: 10.1038/s41577-018-0066-7
54. Huang Y, Tu M, Wang S, et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101606. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101606
55. Lui T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.01.20029769
56. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991
57. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.18.20024364
58. 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 Mar;1-10. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
59. Zhu W, Xie K, Lu H, et al. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25763
60. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases with COVID-19. *Clin Transl Sci*. doi: 10.1111/CTS.12805
61. Wenjun W, Xiaoqing L, Lie P, et al. The definition and risk of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19 infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.02.26.20026989
62. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;(1095):2020.02.16.20023903. doi: 10.1172/JCI137244
63. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severer critical type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest*. doi: 10.1038/s41374-020-0431-6
64. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
65. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol*. 2020 May;189(3):428-37. doi: 10.1111/bjh.16659
66. Herold T, Jurinovic V, Arnreixh C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.01.20047381
67. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.03.30.200448058
68. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Apr 28. doi: 10.1002/jmv.25948
69. Song C-Y, Xu J, He J-Q, Lu Y-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv*. 2020:2020.03.05.20031906. doi: 10.1101/2020.03.05.20031906
70. Zhang H, Wang X, Fu Z, et al. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.03.20.20039818. doi: 10.1101/2020.03.20.20039818
71. Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020.03.12.20035048. doi: 10.1101/2020.03.12.20035048
72. Lagunas-Rangel FA, Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25900
73. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1111/JTH.14854
74. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-9. doi: 10.1056/NEJMc2
75. 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. Available at: <https://academic.oup.com/cid/>
76. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020 Apr 17. pii: S0140-6736(20)30920-X. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920
77. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770
78. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Apr 14;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370
79. Yun H, Sun Z, Wu J, et al. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. *Clin Chim Acta*. 2020 Apr 18;507:94-7. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.018
80. Zheng Y, Xu H, Yang M, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol*. 2020 Apr 10;127:104366. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104366
81. Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25884
82. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020 Apr 13. doi: 10.1002/jmv.25871
83. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 31. pii: S0399-077X(20)30086-X. doi: 10.1016/j.medmal
84. Li H, Xiang X, Ren H, et al. Serum amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect*. 2020 Apr 8. pii: S0163-4453(20)30162-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.035
85. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва, ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenemye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p. (In Russ.)].
86. Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(6):46-56. doi: 10.14412/1995-4484-2011-521 [Nasonov EL. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):46-56. doi: 10.14412/1995-4484-2011-521 (In Russ.)].
87. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-77. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57 [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-77. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57 (In Russ.)].
88. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801
89. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 29. pii: 202005615. doi: 10.1073/pnas.2005615117

90. Roumier M, Paule R, Groh M, et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *BMJ*. 2020 Apr. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861
91. 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 May 6. pii: S0399-077X(20)30129-3. doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.001
92. 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*. 2020.05.01.20078360. doi: 10.1101/2020.05.01.20078360
93. 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 May 3:102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568
94. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 May 5. doi: 10.1002/jmv.25964
95. Sciascia S, Apra 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;8 May 1.
96. 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 May 9;8(5). pii: E695. doi: 10.3390/microorganisms8050695
97. Odievre MH, de Marcellus C, Ducou Le Pointe H, et al. Dramatic improvement after Tocilizumab of a severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*. 2020 May 1. doi: 10.1002/ajh.25855
98. 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 Apr 9. pii: S0085-2538(20)30365-3. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.002
99. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. *Chest*. 2020 Apr 25. pii: S0012-3692(20)30764-9. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024
100. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, et al. A case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease. *Am J Nephrol*. 2020;1-6. doi: 10.1159/000507417
101. Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300
102. Zhang X, Song K, Tong F, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307-10. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001907
103. Fontana F, Alfano G, Mori G, et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020 Apr 23. doi: 10.1111/ajt.15935
104. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020 Apr. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304642>
105. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, et al. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging*. 2020. doi: 10.1016/j.diii.2020.03.010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32278585>
106. De Luna G, Habibi A, Deux JF, et al. Rapid and severe COVID-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with Tocilizumab. *Am J Hematol*. 2020 Apr. doi: 10.1002/ajh.25833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282956>
107. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label use of Tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020 Apr. doi: 10.1002/jmv.25897. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297987>
108. Hartman ME, Hernandez RA, Patel K, et al. COVID-19 respiratory failure: targeting inflammation on VV-ECMO support. *ASAIO J*. 2020 Apr. doi: 10.1097/MAT.0000000000001177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304395>
109. Treon SP, Castillo J, Skarbnik AP, et al. The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients. *Blood*. 2020 Apr. doi: 10.1182/blood.2020006288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302379>
110. Wong SY, Leong KH, Ng KS, et al. An elderly couple with COVID-19 pneumonia treated in Singapore: contrasting clinical course and management. *Singapore Med J*. 2020 Apr. doi: 10.11622/smedj.2020064. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32312026>
111. Holzhauser L, Lourenco L, Sarswat N, et al. Early experience of COVID-19 in two heart transplant recipients: case reports and review of treatment options. *Am J Transplant*. 2020 May 7. doi: 10.1111/ajt.15982
112. Alzghari SK, Acuna VS. Supportive treatment with Tocilizumab for COVID-19: A systematic review. *J Clin Virol*. 2020 Apr 21;127:104380. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104380
113. Khan F, Fabbri L, Stewart I, et al. A systematic review of Anakinra, Tocilizumab, Sarilumab and Siltuximab for coronavirus-related infections. *medRxiv*. 2020.04.23.20076612. doi: 10.1101/2020.04.23.20076612
114. Assistance Publique Hopitaux de Paris. Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia. April 2020. Available at: <https://www.aphp.fr/content/tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-patients-moderate-or-severe-covid-19> (accessed 27.04.2020).
115. World Health Organization. WHO R&D Blueprint. COVID-19. Informal consultation on the potential role of IL-6/IL-1 antagonists in the clinical management of COVID 19 infection. March 2020. Available at: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Expert_group_IL6_IL1_call_25_mar2020.pdf (accessed 04.04.2020).
116. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara (Sarilumab) Clinical Trial Program in Patients with Severe COVID-19. Regeneron/Sanofi. 2020 Mar 16. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-begin-global-kevzarar-sarilumab-clinical>
117. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv*. 2020.04.01.20048561. doi: 10.1101/2020.04.01.20048561
118. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. Negative impact of hyperglycemia on Tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.04.29.20076570. doi: 10.1101/2020.04.29.20076570
119. ICNARC report on COVID-19 in clinical care – 10 Apr 2020. Available at: <https://www.icnarc.org/our-audit/audit/com>
120. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19: a systematic review of current evidence. *E cancer*. 2020 Mar 27;14:1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022
121. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, et al. National Institute for the Infectious Diseases «L. Spallanzani», IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep*. 2020 Mar 16;12(1):8543. doi: 10.4081/idr.2020.8543
122. Bergin C. Interim Recommendations for the use of Tocilizumab in the Management of Patients who have Severe COVID-19 with Suspected Hyperinflammation. Available at: <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/interim-recommendations-for-the-use-of-tocilizumab-in-the-management-of-patients-with-severe-covid-19.pdf>

123. Zhang S, Li L, Shen A, et al. Rational use of Tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020 Apr 26. doi: 10.1007/s40261-020-00917-3
124. Michigan Medicine. University of Michigan. Inpatient guidance for treatment of COVID-19 in adults and children. Available at: Michigan.gov
125. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). People's Republic of China: National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine; 2020.
126. Tocilizumab (Actemra): Adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Aug. CDEC Final Recommendation. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349506/>
127. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ и др.; по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Доступно по ссылке: <https://rheumatolog.ru> [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al; on behalf of the Presidium of the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Proekt rekomendatsiy Obshcherossiyskoy obshchestvennoy organizatsii «Assotsiatsiya revmatologov Rossii». Koronavirusnaya bolezn' 2019 (COVID-19) i immunovospalitel'nye (autoimmunnnye) revmaticheskie zabolevaniya* [Draft recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases]. Available at: <https://rheumatolog.ru> (In Russ.)].
128. Scott LJ. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017;77:1865-79. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7
129. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: Implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J.* 2020 Apr 27. pii: 2001028. doi: 10.1183/13993003.01028-2020
130. 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 May 3:102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
131. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Apr 23. pii: S0163-4453(20)30234-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
132. Chen X, Hu W, Ling J, et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040774
133. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018
134. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
135. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. 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 EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
136. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
137. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 27. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
138. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020 Apr 22. pii: S0163-4453(20)30228-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
139. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label, phase 2 trial. *Blood.* 2020 Mar 5. pii: blood.2020004823. doi: 10.1182/blood.2020004823
140. Ahmed A, Merrill SA, 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-e637. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5
141. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front Microbiol.* 2019 May 10;10:1057. doi: 10.3389/fmicb.2019.01057
142. Cifaldi L, Principe G, Caiello I, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2015 Nov;67(11):3037-46. doi: 10.1002/art.39295
143. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020 May 4. pii: S2213-2600(20)30226-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5
144. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013 Jul;19(7):822-4. doi: 10.1038/nm.3260
145. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020 May;20(5):271-2. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7
146. Насонов ЕЛ. 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 EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 4):19-27. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27 (In Russ.)].
147. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Oct;15(10):612-32. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
148. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1407-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
149. Nemeth T, Sperandio M, Mocsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Apr;19(4):253-75. doi: 10.1038/s41573-019-0054-z
150. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol.* 2020 May 1. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z
151. McClain KL, Allen CE. Fire behind the fury: IL-18 and MAS. *Blood.* 2018 Mar 29;131(13):1393-4. doi: 10.1182/blood-2018-02-828186
152. Weiss ES, Girard-Guyonvarch C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood.* 2018;131(13):1442-55. doi: 10.1182/blood-2017-12-820852
153. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020 Apr 23. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7
154. Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2017;8:1902. doi: 10.3389/fimmu.2017.01902
155. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555

156. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-19. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419 (In Russ.)].
157. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):778-95. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
158. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, et al. Unveiling the efficacy, safety, and tolerability of anti-interleukin-1 treatment in monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 17;20(8):1898. doi: 10.3390/ijms20081898
159. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, 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;44:275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
160. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum*. 2020 Feb;72(2):326-34. doi: 10.1002/art.41103
161. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous Anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/acr2.11135
162. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020 May 4. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
163. 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 May 6. pii: annrheumdis-2020-217706. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
164. Hamilton JA. GM-CSF-Dependent Inflammatory Pathways. *Front Immunol*. 2019 Sep 4;10:2055. doi: 10.3389/fimmu.2019.02055. eCollection 2019.
165. Crotti C, Agape E, Becciolini A, et al. Targeting granulocyte-monocyte colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: future prospects. *Drugs*. 2019 Nov;79(16):1741-55. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z
166. Temple Treats First Patient in the U.S. in Clinical Trial of Gimsilumab for Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *News Release*. Temple Health; April 15, 2020. Accessed April 16, 2020. Available at: <https://www.templehealth.org/about/news/temple-university-hospital-treat>
167. Louder DT, Bin Q, de Min C, Jordan MB. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumb despite severe concurrent infections. *Blood Adv*. 2019 Jan 8;3(1):47-50. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025858
168. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumb for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019 Nov 21;134(21):1783-6. doi: 10.1182/blood.2019002289
169. Canna SW, Girard C, Malle L, Gabay C. Life-threatening NLRP4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1698-701. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.022
170. Gabay C, Fautrel B, Rech J, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:840-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212608
171. Ricklin D, Mastellos DC, Lambris JD. Therapeutic targeting of the complement system. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Dec 9. doi: 10.1038/s41573-019-0055-y
172. Gao T, Hu M, Zhang X, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv*. 2020.03.29.20041962. doi: 10.1101/2020.03.29.20041962
173. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020 Apr 15. pii: S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
174. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation*. 2020 Apr 9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
175. McGonagle D, O'Donnel JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020 May 7. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
176. Henry BM, Vixse 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 Apr 26;507:167-73. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027
177. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5). doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2020;92(5). doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697 (In Russ.)].
178. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*. 2020 May 5:102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573
179. Diurno F, Numis FG, 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 Apr;24(7):4040-7. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875
180. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol*. 2020 Apr 29:108450. doi: 10.1016/j.clim.2020.108450
181. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized Phase 1 clinical study. *PLoS One*. 2016;11:e0164646. doi: 10.1371/journal.pone.0164646
182. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-67. doi: 10.1681/ASN.201611179
183. Prete M, Favoino E, Catacchio G, et al. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIg) be beneficial? *Autoimmun Rev*. 2020 Apr 30:102559. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102559
184. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S1-46.
185. 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 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30172-9. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
186. 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 Mar 21;7(3):ofaa102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102
187. Diez J-M, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens. *bioRxiv*. 2020 Apr 07:029017. doi: 10.1101/2020.04.07.029017
188. Rojas M, Rodriguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020 May 4:102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554