

Получена: 15 Июня 2023 / Принята: 10 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.002

УДК 616.72-002.77-036.22:616.98(574-25)

РОЛЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Кристина С. Руцкая-Морошан¹, Сауле Т. Әбішева¹,

Татьяна В. Винник^{1,2}, Бакыт А. Аубакирова³,

Айгерим Т. Айтказина³, Анилим Б. Әбішева⁴, Павел И. Ребриков¹

¹ НАО «Медицинский Университет Астана», кафедра Семейной медицины №1, г. Астана, Республика Казахстан;

² Ариэльский университет, г. Ариэль, Израиль;

³ Городская многопрофильная больница №2, г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ ГКП на ПХВ «Городская поликлиника 9», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Сходство патогенетических механизмов коронавирусной инфекции с аутоиммунными процессами обусловило широкое применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в терапии COVID-19. В обзорной статье отражены актуальные современные представления о роли провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ)1,6 и ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в механизмах патогенеза коронавирусной инфекции. На основании данных последних исследований рассмотрены результаты использования и особенности применения препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в лечении COVID-19 различной степени тяжести. Проанализированы итоги внедрения «репозиционированных» для терапии COVID-19 препаратов генной инженерии, отражен практический опыт их назначения в период пандемии, в том числе в проведенных клинических исследованиях.

Цель: анализ литературы, касающейся опыта международного использования препаратов генной инженерии в лечении коронавирусной инфекции различной степени тяжести.

Стратегия поиска: Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных PubMed, GoogleScholar и Medline за последние 3 года. Также было включено несколько содержащих концептуальную информацию источников 1996, 2001 и 2009 годов. *Критериями включения* являлись отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы, систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

Результаты: По результатам нашего обзора, множество исследований указывают на корреляционную взаимосвязь между повышением уровней провоспалительных маркеров, таких как интерлейкина (ИЛ)6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ2R, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и тяжестью течения инфекционного процесса при COVID-19. Несмотря на широкое применение препаратов различного механизма действия ГИБТ в борьбе с пандемией, наибольшую эффективность продемонстрировали препараты блокаторов ИЛ 6.

Ключевые слова: COVID-19, ингибиторы интерлейкина 1, ингибиторы интерлейкина 6, фактор некроза опухоли- α .

Abstract

THE ROLE OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL AGENTS AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Kristina S. Rutskaya-Moroshan¹, Saule T. Abisheva¹,

Tatyana V. Vinnik², Bakyt A. Aubakirova³,

Aigerim T. Aitkazina³, Anilim B. Abisheva⁴, Pavel I. Rebrikov¹

¹ NJSC «Astana Medical University», Department of Family Medicine №1, Astana, Republic of Kazakhstan;

² Ariel University, Ariel, Israel;

³ City Multidisciplinary Hospital No. 2, Astana, Republic of Kazakhstan;

⁴ City Polyclinic No. 9, Astana, Republic of Kazakhstan.

Relevance: The similarity of the pathogenetic mechanisms of coronavirus infection (COVID-19) with autoimmune processes determined the widespread use of genetically engineered biological drugs (GEBD) in the treatment of COVID-

19. The current knowledge on the role of proinflammatory cytokines as interleukins (IL)1, 6 and inhibitors of tumor necrosis factor- α (TNF- α) is summarized, including their involvement into the pathogenetic mechanisms of coronavirus infection. Based on data of recent studies, we generalized the results of using GEBD in the treatment of varying severity COVID-19 and highlighted the features of their applying. The results of the "repositioned" biological drugs for the COVID-19 therapy were analyzed, and the practical experience of the appointment during the pandemic (including clinical studies) were reflected.

Aim: Analysis of literature related to on the experience of the international use of genetic engineering drugs in the treatment of coronavirus infection of varying severity.

Search strategy: The literature search was carried out using PubMed, GoogleScholar and Medline databases over the last 3 years. Medline databases over the past 3 years, and several sources from 1996. 2001 and 2009 containing conceptual information were also included. *Inclusion criteria* were reports on randomized and cohort studies, meta-analyses, systematic reviews, original full-text articles in English and Russian that are in the public domain and contain statistically confirmed findings. *Exclusion criteria:* brief reports, newspaper articles and personal communications.

Results: Based on the results of our review, many studies indicate a correlation between increased levels of pro-inflammatory markers such as interleukin (IL)6, IL8, IL10, IL2R, tumor necrosis factor α (TNF- α) and the severity of the COVID-19. Despite on the widespread use of various mechanisms GEBD drugs with in the fight against the pandemic, the greatest effectiveness was demonstrated by IL-6 blockers/

Keywords: COVID-19, interleukin 1 inhibitors, interleukin 6 inhibitors, tumor necrosis factor- α .

Түйіндеме

ГЕНДІК-ИНЖЕНЕРЛІК БИОЛОГИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ЖӘНЕ ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ЦИТОКИНДЕРДІҢ КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯНЫҢ (COVID-19) ПАТОГЕНЕЗ МЕХАНИЗМДЕРІНДЕГІ РӨЛІ

Кристина С. Рущая-Морошан¹, Сауле Т. Әбішева¹,

Татьяна В. Винник^{1,2}, Бақыт А. Аубакирова³,

Айгерім Т. Айтказина³, Анилим Б. Әбішева⁴, Павел И. Ребриков¹

¹ КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Ариэль Университеті, Ариэль қ., Израиль;

³ Көпбейінді қалалық аурухана №2, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ № 9 қалалық емхана ШЖҚ МКК, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Коронавирустық инфекцияның патогенетикалық механизмдерінің аутоиммунды процестерге ұқсастығы гендік-инженерлік биологиялық препараттарды (ГИБП) COVID-19 терапиясында кеңінен қолдануға әкелді. Шолу жаңа коронавирустық инфекцияны (COVID-19) емдеуде гендік-инженерлік биологиялық препараттарды (ГИБП) қолдану мәселесіне бағытталған. Қабынуға қарсы цитокиндердің рөлі туралы заманауи білім ұсынылған: интерлейкиндер (ИЛ)1,6 және коронавирустық инфекцияның патогенез механизмдеріндегі ісік некрозының факторы- α (ИФ- α) тежегіштері. Соңғы зерттеулердің деректері негізінде әр түрлі ауырлық дәрежесіндегі COVID-19 емдеуде гендік-инженерлік биологиялық терапия (ГИБТ) препараттарын қолдану нәтижелері мен қолдану ерекшеліктері қарастырылған. Гендік инженерияның COVID-19 терапиясы үшін "қайта орналастырылған" препараттарды енгізу қорытындылары талданды, пандемия кезеңінде, оның ішінде жүргізілген клиникалық зерттеулерде оларды тағайындаудың практикалық тәжірибесі көрсетілді.

Зерттеу мақсаты: әртүрлі ауырлықтағы коронавирустық инфекцияны емдеуде гендік инженерия препараттарын халықаралық қолдану тәжірибесіне қатысты әдебиеттерге анализ жасау.

Іздестіру стратегиясы: әдебиеттерді іздеу соңғы 3 жылдағы PubMed, GoogleScholar және Medline дерекқорларының көмегімен жүзеге асырылды. Сондай-ақ 1996, 2001 және 2009 жылдардағы бірнеше тұжырымдамалық ақпарат көздері енгізілді. *Қосу критерийлері* рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар, жүйелі шолулар, ашық қол жетімді және статистикалық расталған қорытындыларды қамтитын ағылшын және орыс тілдеріндегі түпнұсқа толық мәтінді мақалалар болды. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар.

Нәтижесі: біздің шолуымыздың нәтижелері бойынша көптеген зерттеулер интерлейкин (ИЛ)6, IL8, IL10, IL2R, α ісік некрозының факторы (TNF- α) және COVID-19 инфекциялық процесінің ауырлығы сияқты қабынуға қарсы маркерлер деңгейінің жоғарылауы арасындағы корреляциялық байланысты көрсетеді. Пандемиямен күресте ГИБТ әсерінің әртүрлі механизмі препараттарын кеңінен қолданғанына қарамастан, ил 6 блокаторларының препараттары ең жоғары тиімділікті көрсетті.

Түйінді сөздер: COVID-19, интерлейкин 1 ингибиторлары, интерлейкин 6 ингибиторлары, ісік некрозының факторы- α .

Библиографическая ссылка:

Руцкая-Морошан К.С., Әбішева С.Т., Винник Т.В., Аубакирова Б.А., Айтказина А.Т., Әбішева А.Б., Ребриков П.И. Роль генно-инженерной биологической терапии и провоспалительных цитокинов в механизмах патогенеза коронавирусной инфекции (COVID-19) // Наука и Здравоохранение. 2023. 4(Т.25). С. 13-23. doi 10.34689/SH.2023.25.4.002

Rutskaya-Moroshan K.S., Abisheva S.T., Vinnik T.V., Aubakirova B.A., Aitkazina A.T., Abisheva A.B., Rebrikov P.I. The role of genetically engineered biological agents and proinflammatory cytokines in the pathogenetic mechanisms of the coronavirus infection (COVID-19) // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 13-23. doi 10.34689/SH.2023.25.4.002

Руцкая-Морошан К.С., Әбішева С.Т., Винник Т.В., Аубакирова Б.А., Айтказина А.Т., Әбішева А.Б., Ребриков П.И. Гендік-инженерлік биологиялық терапияның және қабынуға қарсы цитокиндердің коронавирустық инфекцияның (COVID-19) патогенез механизмдеріндегі рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б.13-23. doi 10.34689/SH.2023.25.4.002

Введение

Пандемия SARS-CoV2, повлекшая за собой более 6,5 миллионов смертей по всему миру [57], явилась угрозой для глобальной системы здравоохранения и вынудила мир к разработке методов лечения в беспрецедентных темпах. В качестве «ключей» к этиологическим и патогенетическим методам терапии COVID-19 рассматривались многие лекарственные препараты, включая аминокислоты, антибиотики, противовирусные и противопаразитарные средства [29]. Накопленный на сегодняшний день опыт в лечении SARS-CoV2 позволяет опровергнуть эффективность ряда препаратов, таких как гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир, азитромицин. Более того, фактор «инфодемии» привел к развитию большого числа нежелательных побочных эффектов на фоне ятрогении и самолечения [47]. Согласно концепции знаний о механизмах патогенеза SARSCoV2, тяжесть течения инфекционного процесса определяется степенью воздействия вируса на организм хозяина, особенностями его иммунного ответа, а также влиянием присоединенной вторичной бактериальной инфекции [2].

Цель: анализ литературы, касающейся опыта международного использования препаратов генной инженерии в лечении коронавирусной инфекции различной степени тяжести.

Стратегия поиска: Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных PubMed, GoogleScholar и Medline за последние 3 года. Также было включено несколько содержащих концептуальную информацию источников 1996, 2001 и 2009 годов.

Критериями включения являлись отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы, систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы.

Критерии исключения: краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

Результаты и обсуждение.**Роль провоспалительных медиаторов в патогенезе SARS-CoV2**

Известно, что около 20% заболевших подвержены тяжелому или критическому течению инфекции COVID-

19 [52]. По данным метаанализа (МА) [40], тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительным повышением уровней интерлейкина (ИЛ)6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ2R, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и снижением Т-лимфоцитов. Также имеется взаимосвязь высоких уровней ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- α с тяжестью COVID-19 [11]. Ассоциация степени вирусной нагрузки с уровнем цитокинемии была обнаружена в предыдущих исследованиях [63]. Предикторами тяжести SARSCoV2 также являются высокие уровни СРБ, ферритина, лактатдегидрогеназы, Д-димер, гликопротеин 6 (KL-6), лимфопения и активация системы коагуляции [22].

Ранее было известно, что при вирусном поражении легких площадь легочного повреждения коррелировала с высоким уровнем лимфоцитов в периферической крови [64]. При патологическом исследовании биоптатов умерших от COVID-19 пациентов, среди мононуклеарных воспалительных инфильтратов легочной ткани, также, отмечалось преобладание лимфоцитов [61].

Гиперреактивность иммунной системы, высокая проницаемость капилляров наряду с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов обуславливают развитие широкоизвестного синдрома цитокинового шторма (ЦШ) на фоне COVID-19. Он проявляется обширным системным воспалением, полиорганной дисфункцией, гемодинамической нестабильностью и, в наиболее тяжелых случаях, смертью [4]. Синдром ЦШ является следствием ряда аутоиммунных заболеваний и инфекции [16].

Важную роль в патогенезе COVID-19 может играть ФНО- α - плейотропный медиатор острых и хронических системных воспалительных реакций. ФНО- α участвует в регуляции апоптоза и пролиферации клеток, противоопухолевых реакциях, контроле над воспалением и гомеостазом [12]. Отмечена его тесная связь с другими цитокинами. Так, при подавлении ФНО- α при активном ревматоидном артрите происходит быстрое снижение концентраций ИЛ1, ИЛ6, фактора роста эндотелия сосудов и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (G-CSF) [18].

На рисунке 1 представлено влияние инфекции COVID-19 на патофизиологические компоненты иммунной системы.

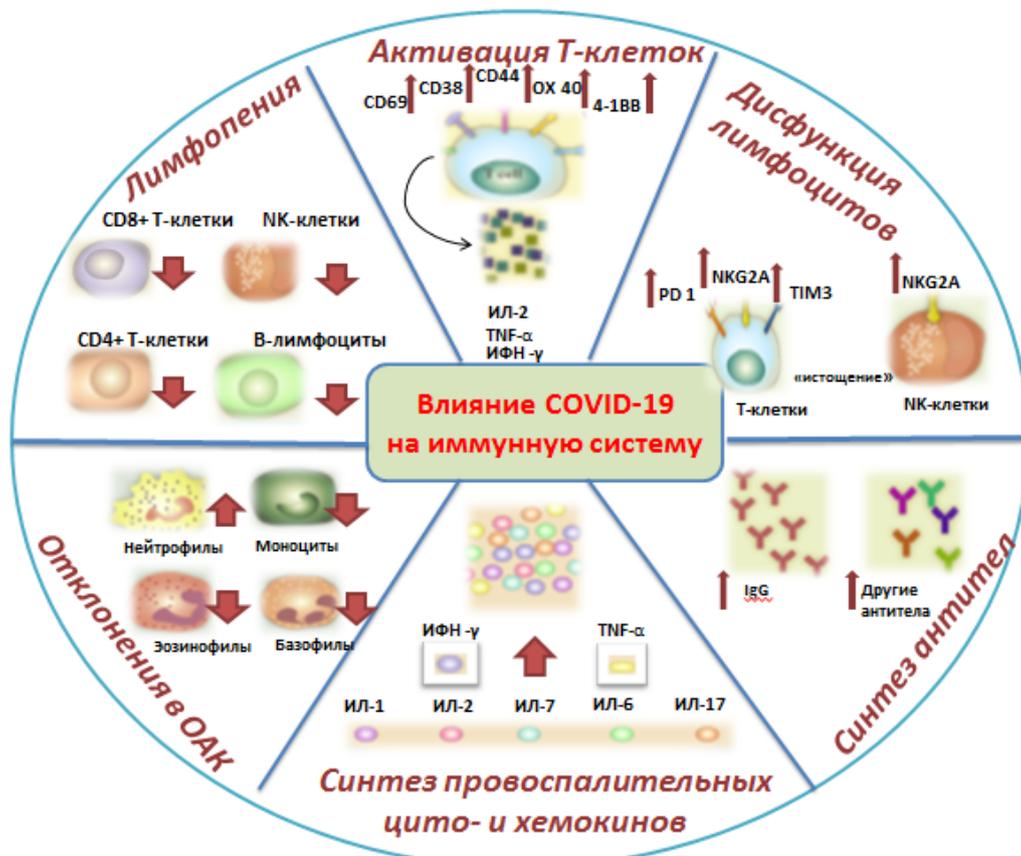


Рисунок 1. Отражение иммунопатологических процессов при инфицировании COVID-19.

(Figure 1. Representation of immunopathological processes during COVID-19 infection).

Блокирование ФНО-α снижает уровни СРБ, сывороточного амилоида А (SAA1), фибриногена и протромбина, что может влиять на вероятность тромboэмболических осложнений [1]. Lai W.Y. и соавт. [34] сообщали, что при остром повреждении легких лечение ФНО – аптамерами уменьшало неблагоприятный прогноз за счет улучшения оксигенации, предотвращения капиллярной утечки, уменьшения альвеолярной инфильтрации нейтрофилами и подавления экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов в легочной ткани.

Доказано, что воспалительный ответ ФНО-α – ИЛ1β в случае тяжелого течения SARSCoV2 является доминирующим; при этом, интерферон (ИФН)1 играет роль катализатора в индуцируемом ФНО-α – ИЛ1β воспалении [33]. Можно предполагать, что на ранних стадиях COVID-19 происходит высвобождение ФНО-α в кровяное русло в избыточных количествах.

Giamarellos-Bourboulis E.J. и соавт. [24] отметили устойчивую гиперпродукцию ФНО-α и ИЛ 6 у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19. Помимо этого, гипervоспалительная реакция сопровождалась нарушением регуляции лимфоцитов, дефицитом CD4-клеток и В-клеточной лимфопенией. Вызывает интерес факт изолированного повышения ФНО у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хроническим заболеванием почек и хронической сердечной недостаточностью [13]. Можно полагать, что данный маркер является независимым предиктором тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов, с отягощенным коморбидным фоном.

Вероятно, ингибирование цитокинов может препятствовать повреждению тканей у пациентов с COVID-19 и другими инфекционными заболеваниями. Современные знания механизмов патогенеза COVID-19 явились обоснованием к изучению влияния блокаторов интерлейкинового ряда и ингибиторов ФНО-α на течение SARSCoV2.

Место биологической терапии в лечении COVID-19

Новейшие терапевтические подходы к SARS-CoV-2 сводятся к назначению противовирусных препаратов на этапе вирусной репликации, начальных клинических проявлений с легкими, умеренными конституциональными симптомами и поражением верхних дыхательных путей. Обоснованием к применению иммуномодулирующих средств является прогрессирование двусторонней пневмонии с тяжелой одышкой, гипоксемией, кислород-зависимостью и ростом провоспалительных маркеров. Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID) были разработаны стратегические подходы к назначению иммуномодулирующей терапии в зависимости от шкалы прогрессирования COVID-19.

ИЛ 1

Участие блокаторов ИЛ1 в механизмах иммунного ответа при тканевом повреждении и вирусных инфекциях [54] привлекло к ним пристальное внимание и послужило «толчком» к назначению при тяжелой форме COVID-19. Эффективность антагонистов ИЛ1 при септических состояниях с признаками синдрома активации макрофагов (SAM) была доказана ранее [53].



Рисунок 2. Возможности патогенетической терапии в зависимости от степени тяжести COVID-19.

(Figure 2. Options of pathogenetic therapy depending on the course of COVID-19).

Темно - синим цветом выделены препараты, рекомендованные на основании крупных РКИ, **светло-голубым** – небольших обсервационных исследований/случай – контроль.

FiO2 – фракция вдыхаемого кислорода, **pO2** - парциальное давление кислорода, **SpO2** - сатурация, **GM-CSF** - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

В настоящее время хорошо изучены три препарата блокаторов ИЛ1: анакинра, рилонацепт (для подкожного введения) и канакинумаб (для подкожного и внутривенного ведения). Существует два механизма действия ингибиторов ИЛ1: связывание с рецептором ИЛ1 (анакинра) и прямое связывание с ИЛ1 (рилонацепт, канакинумаб). Анакинра является биоинженерной формой природного антагониста рецептора ИЛ1 (IL-1ra); канакинумаб - моноклональное человеческое антитело к ИЛ1β. Высокие значения ИЛ1, преимущественно ИЛ1β зафиксированы в крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [58]. Предполагается, что раннее блокирование активации рецептора ИЛ1 снижает последующую секрецию ИЛ6 и ИЛ8, уменьшая, тем самым, риски эскалации синдрома ЦШ.

В таблице 1 обобщены результаты серии исследований, изучавших эффективность блокаторов ИЛ1 у госпитализированных пациентов с COVID-19.

В мультицентровом исследовании CORIMUNO-ANA-1 [55] (n = 116) сравнили группы пациентов, получавших анакинру (n=59) и стандартную терапию (СТ). Отсутствовали различия по летальности и потребности в 14-дневной ИВЛ в основной (95% и 47%; ДИ 0,33 – 0,59) и контрольной (95% и 51%; ДИ 0,36 – 0,62) группах. Позднее исследование подверглось критике, поскольку единственным указывающим на процесс гипервоспаления иммунологическим критерием являлся

уровень СРБ в плазме крови выше 25 мг/л. Аналогичные результаты получены в исследовании REMAP-CAP [15]. В группе лечения анакинрой (n= 378) не обнаружено увеличения выживаемости (относительный риск, ОР 0.97; 95% ДИ 0.66 - 1.40) и снижения потребности в интенсивной терапии (ОР 0.99; 95% ДИ 0.74-1.35). Важно отметить, что в критериях включения CORIMUNO-ANA-1 и REMAP-CAP отсутствовала стратификация пациентов по иммунологическому профилю. Напротив, SAVE [32] и SAVE-MORE [51] продемонстрировали очевидное преимущество использования анакинры. В качестве иммунологического предиктора тяжести пневмонии рассматривался растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы (suPAR). В третьей фазе двойного слепого РКИ SAVE-MORE [51] участвовали 594 пациента с COVID-19 - ассоциированной пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. Из них 405 получали анакинру. Шансы клинического улучшения в группе лечения анакинрой были выше на 2,78, а летальность ниже на 3,7%. По данным систематического обзора (СО) [41], комбинация анакинры с ГКС обладает преимуществом по сравнению с моно/СТ. Данное сочетание обеспечило снижение риска смерти (ОР 0,64; 95% ДИ 0,50-0,81; p = 0,003) по сравнению с группой СТ (ОР 0,44; 95% ДИ 0,35-0,55; p<0,0001) и монотерапии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57-0,81; p< 0,0001) соответственно.

Таблица 1.

Результаты исследований эффективности ингибиторов ИЛ1 у пациентов с COVID-19.*(Table 1. Results of studies on the effectiveness of IL1 inhibitors in patients with COVID-19).*

Препарат	Название исследования/ регистрационный номер	Дизайн / размер выборки	Критерии включения	Первичные исходы	Выводы
Анакинра	CORIMUNO-ANA-1 (NCT04341584) [55]	Мультицентро-вое, РКИ n=153	Пациенты с умеренным течением SARSCoV2.	Летальность, потребность в неинвазивной/инвазивной ИВЛ на 4 день терапии.	Не выявлено улучшения в исходах у пациентов, получавших анакинру.
	REMAP-CAP (NCT02735707) [15]	Мультицентро-вое, РКИ n= 2274	Пациенты с тяжелым течением SARSCoV2, нуждающиеся в органной поддержке	Летальность, потребность в органной поддержке на 21 день терапии.	Не выявлено улучшения в исходах у пациентов, получавших анакинру.
	SAVE [32] (NCT04357366)	Open-label, нерандомизированное n=130	Пациенты с подтвержденным SARSCoV2 и уровнем suPAR в плазме крови ≥ 6 нг/мл	Прогрессирование тяжелой дыхательной недостаточности на 14 день госпитализации.	Раннее использование анакинры с контролем suPAR снижало уровень тяжелой ДН; нормализация уровня провоспалительных цитокинов.
	SAVE-MORE [51] (NCT04680949)	РКИ 3 фаза n=606	Пациенты с подтвержденным SARSCoV2 и уровнем suPAR в плазме крови ≥ 6 нг/мл	Оценка клинического статуса по шкале прогрессирования ВОЗ (WHO Clinical Progression ordinal Scale) на 28 день терапии.	В группе лечения анакинрой клиническое улучшение наступало к 14 дню терапии, эффект продолжался до 28 дня.
Анакинра +ГКС	Систематический обзор [41]	Ретроспективный наблюдательный анализ n=5776	Пациенты с подтвержденным SARSCoV2.	Летальность.	Снижение уровня летальности при использовании комбинации анакинры с ГКС терапией
Канакинумаб	CAN-COVID (NCT04362813) [35]	РКИ 3 фаза n=454	Пациенты с подтвержденным SARSCoV2, гипоксией (без потребности в ИВЛ) и системным воспалением.	Выживаемость без прогрессирования потребности в ИВЛ с 3 по 29 день.	Лечение канакинумабом не повлияло на выживаемость.

ИЛ-6

Секретируемый моноцитами и макрофагами на фоне гипервоспаления и инфекции ИЛ6 является одним из ключевых медиаторов при синдроме ЦШ [37]. К его «иммуновоспалительным» свойствам относят регуляцию острофазового ответа (синтез белков острой фазы, лихорадка), активацию Т-хелперных 17 (Th17) клеток, Т-фолликулярных Тh-клеток, синтез антител В-клетками в комбинации с ИЛ21, стимуляцию гемопоэза, неоангиогенез [3]. Важным компонентом регуляции цитокиновой сети является «цитокиновая сигнализация»,

включающая классическую (цис-сигнализацию) и транспуть [46]. В первом случае ИЛ6 присоединяется к мембраносвязанному клеточному рецептору (мИЛ6Р), который локализуется на иммунных клетках макрофагов, нейтрофилов, CD4 Т-клетках, гепатоцитах, мегакариоцитах и клетках эпителия кишечника. Образованный комплекс связывается с гликопротеин-130 (gp-130) структурой и стимулирует опосредованный макрофагами и нейтрофилами иммунный ответ путем стимуляции Th17- и Th22-клеток и подавления Т-регуляторных клеток. В транс-сигнальном пути ИЛ-6 присоединяется к растворимому

рецептору (рИЛ6Р), присутствующему на поверхности не иммунных эндотелиальных клеток. Это приводит к высвобождению фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), ИЛ-8, эспрессии Е-кадгерина на эндотелиальных клетках. В свою очередь, они увеличивают проницаемость легочных капилляров и играют важную роль в легочной дисфункции при ОРДС [52]. Вероятно, патогенные эффекты ИЛ-6 в большей степени опосредованы «транс-путем» по сравнению с «классическими» сигнальными путями [46].

Ранее сообщалось о взаимосвязи высокого уровня ИЛ6 с тяжестью состояния пациентов с респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и ближневосточным респираторным синдромом (БВРС), вызванными другими формами коронавируса [36]. По данным МА [5], пороговые значения ИЛ 6 выше 55 пг/мл при COVID-19 связаны с тяжелым и критическим течением инфекции. Высокие уровни ИЛ6 приводят к альвеолярно-капиллярному блоку [21] и являются предикторами потребности в ИВЛ [27].

Ингибиторы ИЛ6 включают в себя гуманизированные моноклональные антитела (МАТ) тоцилизумаб (ТОЦ), сарилумаб (САР), которые связываются с мИЛ6Р и рИЛ6Р и игибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации; силтуксимаб является химерным МАТ против ИЛ6.

По данным мультицентровых РКИ [48,55] использование ТОЦ в сочетании с кортикостероидами обеспечивало умеренное снижение летальности у пациентов с тяжелым и критическим COVID-19. В исследовании REMAP-CAP [15] оценили выживаемость пациентов, получавших антагонисты ИЛ 6 с тяжелым течением COVID-19. Из них, 353 человек получали ТОЦ, 48 - САР и 402 - СТ. Применение ТОЦ и САР, получающих поддержку в отделении интенсивной терапии пациентов, улучшало клинические исходы,

включая 90-дневную выживаемость (ОР 1,61; 95% ДИ 1,25-2,08). Схожие результаты получены в исследовании RECOVERY (n=4116). Летальность пациентов составила 31% и 35% в контрольной группе (95% ДИ 0,76-0,94; p=0,0028). Более того, получавшие ТОЦ пациенты имели большую вероятность выписки из больницы на 28 день (57% и 50%; ОШ 1,22; 1,12-1,33; p<0,0001) и меньшую вероятность инвазивной ИВЛ или смерти (35% и 42%; ОШ 0,84; 95% ДИ 0,77-0,92; p<0,0001).

МА [30] подтвердил, что использование антагонистов ИЛ6 ассоциировано со снижением 28-дневной летальности (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82-0,95) и потребности в ИВЛ (ОР, 0,79; 95% ДИ 0,71-0,88). Интересно, что частота нежелательных явлений (НЯ) в группе лечения ТОЦ была ниже, чем в контрольной (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,71-0,97). Существенных различий с группой лечения САР не обнаружено (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,89-1,40). По данным СО [49], терапия ТОЦ достоверно снижает риски интубации, летальности и сокращает длительность пребывания в стационаре без увеличения риска вторичной инфекции при умеренном и тяжелом течении COVID-19.

Сообщалось о минимальных побочных эффектах и хорошем профиле безопасности САР [10], однако в терапии COVID-19 следует отдавать предпочтение использованию ТЦЗ ввиду большего уровня доказательности [42]. Авторитетные международные источники [42,7] одобряют использование ТОЦ в его предпочтительной комбинации с дексаметазоном у госпитализированных пациентов при нарастании дыхательной недостаточности, потребности в кислородотерапии, неинвазивной или инвазивной ИВЛ. Таблица 2 обобщает ключевые моменты терапии препаратами ИЛ6 среди госпитализированных пациентов с COVID-19.

Таблица 2.

Ключевые аспекты терапии ингибиторами ИЛ6 при COVID-19.

(Table 2. Key aspects of IL6 inhibitor therapy in COVID-19).

Препарат	Показания к назначению в исследованиях off-label [14,25,61]	Режим дозирования	Зафиксированные НЯ [43,45]	Рекомендации [42,7]
Тоцилизумаб	Признаки гипертоспаления с ОРДС при подтвержденном COVID-19. Сочетание данных КТ ОГК (объем поражения паренхимы – более 50%), снижение SpO2, СРБ > 60 мг/л, рост СРБ в 3 раза на 8-14 день. – лихорадка > 38°С в течение 5 дней; – лейкоциты < 3,0*10 ⁹ /л;	До 400 мг (4-8 мг/кг) в/в, при недостаточности клинического эффекта повторить через 12 часов. Общая доза не более 800 мг.	Увеличение рисков развития грибковой ко-инфекции (ОР = 2.02; 95% ДИ 1.05–3.90, p = 0.036). Повышение трансаминаз, нейтропения, панцитопения, инфузионные реакции, вторичные инфекции.	Одобен к использованию у кислородозависимых пациентов с клиническими признаками системного воспалительного процесса и быстрым усугублением ДН: клиникой ОРДС и ЦШ после определения ИЛ 6 (более 5-6 норм) совместно с дексаметазоном за исключением случаев, когда есть противопоказания к назначению кортикостероидов.
Сарилумаб	– абсолютное число лимфо-цитов < 1*10 ⁹ /л – ферритина > 500 нг/мл;	200 – 400 мг п/к или в/в однократно		Использование возможно при отсутствии ТЦЗ. Ввиду большей доказательности, следует отдавать предпочтение использованию ТЦЗ.
Силтуксимаб	– ИЛ-6 > 40 пк/мл	11 мг/кг в/в однократно (700-1200 мг), средняя доза -900 мг		

Ингибиторы ФНО- α

Данные первой волны пандемии демонстрировали восприимчивость получающих блокаторы ФНО- α пациентов к инфекции SARS-CoV-2 [28]. Предполагалось, что данная группа пациентов относится к группе риска по инфицированию и развитию осложнений COVID-19 [8]. Напротив, факт анти-ФНО-терапии у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с ИБПЗ [39], псориазом [31] и ВЗК [6] был ассоциирован со снижением риска госпитализации. По данным регистра SECURE-IBD (Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion) [56], частота госпитализации получающих ФНО-терапию пациентов (n=2216) составила 9,5%. Частота летальности и потребности в ИВЛ не превышали 1%. Для сравнения, летальность получавших сульфасалазин и месаламин пациентов (n=2035) составила 3%, частота неблагоприятных прогнозов - 6%. Имеется мнение, что факт лечения ингибиторами ФНО- α не является фактором риска тяжелого течения COVID-19, играет протективную роль и снижает вероятность госпитализации [9,23].

Современные анти-ФНО препараты включают в себя Адалimumаб (Хумира), Инфликсимаб (Ремикейд), Голimumаб (Симпони) и Цертолизумаб пегол (Симзия). Комбинированное лечение инфликсимабом (ИНФ) приводило к клиническому и биохимическому улучшению при Болезни Кавасаки, осложненной САМ [50]. Учитывая схожесть патофизиологических процессов САМ и синдрома ЦШ, ИНФ может играть важную роль в терапии COVID-19.

Тем не менее, в открытых РКИ не отмечалось значимого улучшения в первичных исходах пациентов с COVID-19, получающих анти-ФНО терапию. В Американском исследовании ACTIV-1 (n=1033) [44] не выявлено значимых различий по времени выздоровления на 28 день в группе лечения ИНФ (n=517) по сравнению с плацебо (n=516) (ОР 1,13; 95% ДИ 0,99-1,29; p=0,063). Однако лечение ИНФ было ассоциировано с улучшением клинического статуса на 14 день (ОР 1,32; 95% ДИ 1,05-1,66) и снижением вероятности смерти на 41% по сравнению с плацебо (ОР 0,59, 95% CI 0,39-0,90). В РКИ CATALYST [19] проведено сравнение групп пациентов, получавших ИНФ (n=35), налимумаб (НАМ) (n=57) и СТ (n=54). Эффективность терапии оценивали по снижению уровня СРБ, которое наблюдалось в 97% и 15% случаев в группе лечения ИНФ и НАМ соответственно. Различий по показателям летальности в группах не выявлено. Частота НЯ в группе лечения ИНФ оказалась выше на 19% по сравнению с группой СТ. В РКИ AVID-CC [17] изучалась эффективность адалimumаба в комбинации с ремдесивиром и дексаметазоном. Результаты также не выявили статистически значимых различий в летальности и потребности в ИВЛ между основной и контрольной группой (p=1).

Назначение ингибиторов ФНО- α с целью терапии COVID-19 ограничено их потенциальными побочными эффектами в виде иммуносупрессии [26]. Благодаря иммуносупрессивной активности, ингибиторы ФНО- α способны инициировать бактериальные, микобактериальные и реактивировать латентные

инфекции, включая туберкулез и гепатит В [59]. По данным СО и МА [38], у получающих анти-ФНО терапию пациентов уровень заболеваемости вторичными инфекциями и туберкулезом выше на 40% и 250% соответственно. Широко известно о ФНО- α -ассоциированных НЯ, таких, как саркоидоз, васкулит, псориаз, псориазоподобные поражения, увеиты, а также демиелинизирующие расстройства центральной и периферической нервной системы [60].

Несмотря на опасность иммуносупрессии, лишь небольшая часть пациентов прекратили прием анти-ФНО препаратов во время пандемии [20]. Принципиально важным моментом в продолжении терапии в эпоху COVID-19 остается дифференциация когорт пациентов с негативными прогнозами с целью минимизации связанных с иммуносупрессией потенциальных рисков [31]. В настоятельных рекомендациях до начала терапии по-прежнему остаются скрининг на гепатиты, латентный туберкулез и оценка рисков венозной тромбоэмболии [59].

Заключение

На протяжении трех лет пандемия COVID-19 представляет собой серьезную угрозу и рассматривается как глобальная чрезвычайная ситуация в области здравоохранения. Стремительный рост инфекции потребовал поиска быстрых и эффективных методов лечения с целью предотвращения ее дальнейшего распространения. Ингибирование провоспалительных цитокинов играет важнейшую роль в патогенетической терапии коронавирусной инфекции. Изучение эффективности препаратов ГИБТ занимает большой удельный вес в фармакотерапии не только иммуновоспалительных ревматических, но и инфекционных заболеваний. Дальнейшая расшировка механизмов, которые определяют физиологические и патологические эффекты провоспалительных цитокинов, в настоящее время имеет принципиальное значение для мирового прогресса в сфере медицины.

Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

References:

- 1 Аронова Е.С., Белов Б.С. Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у больных COVID-19 // Современная ревматология. 2021. №15(2). С. 89-93. doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-89-93
- 2 Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы // Общая реаниматология. 2020. №16(6). С. 65-90. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
- 3 Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических

заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // Научно-практическая ревматология. 2017. №55(6). С.590-599. doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599.

4. Рущая-Морошан К.С., Абишева С.Т., Лула А.М. Общность патогенетических аспектов, аутоиммунитета и фармакотерапии при коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Современная ревматология. 2022. № 16(5). С.82-87. doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-82-87

5. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis // J Med Virol. 2020. №92(11): 2283–2285. doi: 10.1002/jmv.25948.

6. Bamias G., Kokkotis G., Christidou A., Christodoulou D.K. et al. The natural history of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide study by the Hellenic Society for the study of IBD // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021. №33(1S Suppl 1): 810-817. doi: 10.1097/MEG.0000000000002267.

7. Bartoletti M., Azap O., Barac A., Bussini L. et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management // Clin Microbiol Infect. 2022. №28(2): p. 222-238. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.007

8. Brito C.A., Paiva J.G., Pimentel F.N., Guimarães R.S., Moreira M.R. COVID-19 in patients with rheumatological diseases treated with anti-TNF // Ann Rheum Dis. 2021. №80: e62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218171

9. Cappello M., Busacca A., Guida L. The course of COVID-19 in inflammatory Bowel disease: protective role of TNF antagonists // Gastroenterology. 2021. №160: 1885-1886. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.087

10. Chamlagain R., Shah S., Sharma Paudel B. et al. Efficacy and Safety of Sarilumab in COVID-19: A Systematic Review // Interdiscip Perspect Infect Dis. 2021. eCollection 2021: 8903435.

11. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // Zhonghua Jie. 2020. №6; 43(0):E005. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005

12. Croft M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases // Nature Rev Immunol. 2009. Vol. 271№9: 85-89 doi: 10.1038/nri2526

13. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // Nat Med. 2020. № 26: 1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.

14. Della-Torre E., Campochiaro C. et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 with Pneumonia systemic hyperinflammation: an open-label cohort study// Ann Rheum Dis. 2020. № 79(10): 1277-1285. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218122

15. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial // Preprint at medRxiv. 2021. 21259133. doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133

16. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383 №23: 2255–2273. doi:10.1056/NEJMra2026131

17. Fakharian A., Barati S., Mirenayat M., Rezaei M. et al. Evaluation of adalimumab effects in managing severe cases of COVID-19: A randomized controlled trial // Int Immunopharmacol. 2021. № 99: 10796. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107961.

18. Feldmann M., Maini R.N. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned // Annu Rev Immunol. 2001. Vol. 163 №19:96-104 doi: 0.1146/annurev.immunol.19.1.163.

19. Fisher B.A., Veenith T., Slade D. et al. Namilumab or infliximab compared with standard of care in hospitalised patients with COVID-19 (CATALYST): a randomised, multicentre, multi-arm, multistage, open-label, adaptive, phase 2, proof-of-concept trial // Lancet Respir Med. 2022. №10(3): 255-266. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00460-4.

20. Fragoulis G.E., Evangelatos G., Arida A. et al. Treatment adherence of patients with systemic rheumatic diseases in COVID-19 pandemic // Ann Rheum Dis. 2021. №80,4: 60-67 doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217935

21. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 // J Med Virol. 2020. №92(7): 791-796. doi:10.1002/jmv.25770

22. Garcia P.D.W., Fumeaux T., Guerci P. et al., Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort // E. Clin. Med. 2020. №25: 100449. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100449

23. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., Carmona L. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry // Ann Rheum Dis.2020. № 79: p 859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871

24. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // Cell Host Microbe. 2020. №27: 992–1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009

25. Gritti G., Raimondi F., Ripamonti D. et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support // Leukemia. 2021. Vol. 35: 2710–2714. doi: 20048561v1

26. Guo Y., Hu K., Li Y., Lu C., Ling K., Cai C., Wang W., Ye D. Targeting TNF- α for COVID-19: Recent Advanced and Controversies // Front Public Health. 2022. №10: 833967. doi: 10.3389/fpubh.2022.833967

27. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19// J Allergy Clin Immunol. 2020. №146(1):128–136. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.

28. Keewan E., Beg S., Naser S.A. Anti-TNF-alpha agents modulate SARS-CoV-2 receptors and increase the risk of infection through notch-1 signaling // Front Immunol 2021. №12:641295. doi.org/ 10. 3389/ fimmu. 2021. 641295

29. Ko H.K., Yu W.K., Pan S.W. et al. Consensus statement and recommendations on the treatment of COVID-19 // J Chin Med Assoc. 2022. 85(1): 5-17. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000617.

30. Koh D.H., Choi M., Ryoo S., Huh K. et al. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Emerg Microbes Infect.* 2022. №11(1): 1154-1165. doi: 10.1080/22221751.2022.2059405.
31. Kridin K., Schonmann Y., Damiani G. et al. Tumor necrosis factor inhibitors are associated with a decreased risk of COVID-19-associated hospitalization in patients with psoriasis-A population-based cohort study // *Dermatol Ther.* 2021. №34: e15003. doi: org/ 10.1111/dth.15003
32. Kyriazopoulou E. et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19 // *eLife.* 2021. vol. 10: 66125. doi:10.7554/eLife.66125
33. Lee J.S., Park S., Jeong H.W., et al. Immunophenotyping of COVID19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID19 // *Sci Immunol.* 2020. Vol. 10 №5(49): 554. doi: 10.1126/sciimmunol.abd1554.
34. Lai W.Y., Wang J.W., Huang B.T., Lin E.P., Yang P.C. A Novel TNF- α -Targeting Aptamer for TNF- α -Mediated Acute Lung Injury and Acute Liver Failure // *Theranostics.* 2019. Vol. 28 № 9: 1741-1751. doi: 10.7150/thno.30972.
35. Landi L., Ravaglia C., Russo E., Cataleta P., et al. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19// *Sci Rep.* 2020. №10(1): 217. doi: 10.1038/s41598-020-78492-y.
36. Lau S., Lau C., Chan K.H. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment // *J Gen Virol.* 2013. №94 (12): 2679-2690. doi: 10.1099/vir.0.055533-0.
37. Maude S.L., Barrett D., Teachey D.T. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies // *Cancer J.* 2014. №20(2): 119-122. doi: 10.1097/PPO.0000000000000035.
38. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis // *Expert Opin Drug Saf.* 2016. №15: 11-15. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
39. Mikuls T.R., Johnson S.R., Fraenkel L., Arasaratnam R.J. et al. American College of rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic // *Arthritis Rheumatol.* 2020. №72: 1241-1251. doi: 10.1002/art.41437
40. Mulchandani R., Lyngdoh T., Kakkar A.K. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis // *Eur J Clin Invest.* 2021. №5: 1-21. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
41. Narain Sonali et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm // *Chest.* 2021. Vol. 159(3): 933-948. doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.275
42. National Institute of Health. Treatment guidelines for COVID. National Institute of Health. 2022. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
43. Nikanjam M., Yang J., Capparelli E. Population pharmacokinetics of Siltuximab: impact of disease state // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019. №84(5): 993-1001. doi:10.1007/s00280-019-03939-7.
44. O'Halloran J., Kedar E., Anstrom K.J., McCarthy M.W. et al. Infliximab for Treatment of Adults Hospitalized with Moderate or Severe Covid-19 // *medRxiv [Preprint].* 2022. 09.22.22280245. doi: 10.1101/2022.09.22.22280245.
45. Peng J., Fu M., Mei H., Zheng H. et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol.* 2022. №32(3): e2295. doi: 10.1002/rmv.2295.
46. Potere N., Batticciotto A., Vecchié A., Porreca E. et al. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19 // *Expert Rev Clin Immunol.* 2021. №17(6): 601-618. doi: 10.1080/1744666X.2021.1919086.
47. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V. et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results // *N Engl J Med.* 2021. №11 (6): 497-511. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2023184>
48. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2021. Vol. 397: 1637-1645. doi: 10.1080/22221751.2022.2059405.
49. Rezaei Tolzali M.M., Noori M., Shokri P., Rahmani S., Khanzadeh S. et al. Efficacy of tocilizumab in the treatment of COVID-19: An umbrella review // *Rev Med Virol.* 2022. №32(6): e2388. doi: 10.1002/rmv.2388.
50. Rivera-Rodriguez L., Pardo-Diaz E., Moreno-Espinosa S., Scheffler-Mendoza S. et al. Use of infliximab in the treatment of macrophage activation syndrome complicating Kawasaki disease // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021. № 43: 448-451. doi: 10.1097/MPH.0000000000001756
51. Rovina N., Akinosoglou K., Eugen-Olsen J., Hayek S., Reiser J., Giamarellos-Bourboulis E.J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia // *Crit Care.* 2020. Vol. 24(1): 187. doi: 10.1186/s13054-020-02897-4.
52. 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.* 2021. №38(2): 337-342. doi: 10.55563/clinexprheumatol/xcdary.
53. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L. et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial // *Crit Care Med.* 2016. №44(2): 275-281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
54. Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity // *Nat Rev Immunol.* 2010. №10(2): 89-102. doi: 10.1038/nri2691
55. Tharaux P.L. et al. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. №9: 295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
56. Ungaro R.C., Brenner E.J., Agrawal M. et al. Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research

Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD) Research Group. Impact of Medications on COVID-19 Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of More Than 6000 Patients From an International Registry // *Gastroenterology*. 2022. №162(1): 316-319 doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.011.

57. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data <https://covid19.who.int>. (Accepted: 25.10.2022)

58. Van de Veerdonk Ye.Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J Infect*. 2020. №80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Epub 2020 Apr 10.

59. Wang Q., Liu J., Shao R. et al. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and metaanalysis // *Rheumatol Int*. 2021. №41: 851–861. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04803-9>

60. Wendling D., Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases // *Expert Rev Clin Immunol*. 2014. №10: 159–169. doi: 10.1586/1744666X.2014.866038

61. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020. №117(20): 10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117

62. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. 2020. №8(4): 420–427. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076

63. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome // *medRxiv*. 2020. №3(2). doi: 10.1101/2020.03.02.20029975

64. Zinkernagel R.M. Immunology taught by viruses // *Science*. 1996. №271: 173-178. doi: 10.1126/science.271.5246.173

References: [1-4]

1. Aronova E.S., Belov B.S. Perspektivy primeneniya ingibitorov faktora nekroza opukholi α u bol'nykh COVID-19 [The Prospects of tumor necrosis factor α inhibitors use in patients with COVID-19]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2021. №15(2): 89-93. [In Russian]

2. Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. Etiotropnaya terapiya COVID-19: kriticheskii analiz i perspektivy [Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects]. *Obshchaya reanimatologiya* [General Reanimatology]. 2020. №16(6): 65-90. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1> (Accepted: 16.06.2020) [in Russian]

3. Nasonov E.L., Lila A.M. Ingibitsiya interleikina 6 pri immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniyakh: dostizheniya, perspektivy i nadezhdy [Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2017. №55(6): 590-599 [In Russian].

4. Rutsкая-Moroshan K.S., Abisheva S.T., Lila A.M. Obshchnost' patogeneticheskikh aspektov, autoimmuniteta i farmakoterapii pri koronavirusnoi infektsii (COVID-19) i immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniyakh [Shared features of pathogenetic aspects, autoimmunity and pharmacotherapy in coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2022. №16(5): 82-87. [in Russian].

Контактная информация:

Рутская-Морошан Кристина, докторант 2 года обучения НАО «Медицинский университет Астана», город Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик 49 а.

E-mail: ruts kayakristina@gmail.com

Телефон: +77071806698