



Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19

© Зырянов С. К.^{1,2}, Бутранова О. И.¹, Абрамова А. А.¹

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² — ГБУЗ «Городская клиническая больница No 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется поражением многих жизненно важных органов и систем наряду с лёгкими. Распространённость и выраженность возникающих повреждений определяются способностью вируса SARS-CoV-2 вызывать чрезмерную активацию иммунного ответа, сопровождающуюся изменениями как клеточного, так и гуморального звеньев. Среди гуморальных нарушений наиболее значимым является гиперсекреция цитокинов, включающих интерлейкины (ИЛ), в частности ИЛ-6 и ИЛ-1β. Повышенное содержание ИЛ-6 является одним из основных прогностических маркеров тяжёлого течения COVID-19 и летального исхода, соответственно, блокада эффектов данного цитокина имеет принципиальное значение для улучшения клинических исходов пациентов. Моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, либо, собственно, к ИЛ-6 широко изучены у больных с крайне тяжёлым течением COVID-19, в меньшей степени — при лёгком и среднетяжёлом течении. Вне зависимости от степени тяжести наибольшая эффективность достигается при условии максимально раннего введения данных препаратов, что позволило создать такое направление, как упреждающая противовоспалительная терапия. Упреждающее назначение препаратов, ингибирующих эффекты ИЛ-6, возможно не только на стационарном, но и на амбулаторном этапах ведения пациентов. Настоящий обзор посвящён оценке эффективности раннего применения ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с различными степенями тяжести COVID-19, проходящими лечение как в стационаре, так и амбулаторно.

Ключевые слова: интерлейкин-6; COVID-19; цитокиновой шторм; упреждающая противовоспалительная терапия; тоцилизумаб; сарилумаб; левилимаб; олокизумаб

Для цитирования: Зырянов С. К., Бутранова О. И., Абрамова А. А. Эффективность ингибиторов интерлейкина-6 в качестве инструмента упреждающей противовоспалительной терапии при COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):4–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-4-16>. EDN: DSVZBR

Поступила: 23.01.2024. **В доработанном виде:** 11.02.2024. **Принята к печати:** 17.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024

Efficacy of interleukin-6 inhibitors as a tool for preventive anti-inflammatory therapy for COVID-19

© Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Olga I. Butranova¹, Anna A. Abramova¹

¹ — People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² — City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Abstract. The novel coronavirus infection (COVID-19) is characterized by damage, along with the lungs, to many other vital organs and systems. The prevalence and severity of the resulting lesions are determined by the ability of the SARS-CoV-2 virus to cause excessive activation of the immune response, accompanied by changes in both cellular and humoral components. Among humoral disorders, the most significant is the hypersecretion of cytokines, including interleukins (IL), in particular IL-6 and IL-1β. Elevated levels of IL-6 are one of the main predictors of severe COVID-19 and death. So, blocking the effects of this cytokine is of fundamental importance for improving the clinical outcomes of patients. Monoclonal antibodies against human interleukin-6 receptor or against IL-6 have been widely studied in patients with extremely severe COVID-19, and to a lesser extent in mild and moderate severity. Regardless of the severity, maximum effectiveness is achieved when these drugs are administered as early as possible, which made it possible to create such a tool as preventive anti-inflammatory therapy. Preventive prescription of IL-6 inhibitors may be useful not only for hospitalized inpatients, but also for outpatients. This review is aimed to assess the effectiveness of early use of IL-6 inhibitors both in hospitalized and ambulatory patients with varying degrees of severity of COVID-19.

Keywords: interleukin-6; COVID-19; cytokine storm; preventive anti-inflammatory therapy; tocilizumab; sarilumab; levilimab; olokizumab

For citation: Zyryanov SK, Butranova OI, Abramova AA. Efficacy of interleukin-6 inhibitors as a tool for preventive anti-inflammatory therapy for COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(1):4–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-4-16>. EDN: DSVZBR

Received: 23.01.2024. **Revision received:** 11.02.2024. **Accepted:** 17.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Вирус SARS-CoV-2 — возбудитель новой коронавирусной инфекции (COVID-19) — обладает способностью оказывать значимое воздействие на иммунную систему человека. SARS-CoV-2, как и ряд других респираторных вирусов, может ингибировать секрецию ряда интерферонов (ИФН), в частности, ИФН I типа, и угнетать гены, индуцируемые ИФН [1], и вызывать гиперактивацию системы комплемента, что нарушает иммунный ответ [2]. SARS-CoV-2 способен дополнительно истощать иммунную систему путём прямого воздействия на клетки врождённого иммунитета и клетки вторичных лимфоидных органов, путём ингибирования передачи сигналов рецепторов Т-клеток, что может усугублять инфекционный процесс, в частности, у пациентов пожилого и старческого возраста [3, 4]. Тем не менее, наибольшее значение в развитии поражений внутренних органов на фоне новой коронавирусной инфекции и её тяжёлом течении играет именно гипертрофированный ответ иммунной системы человека, выливающийся в чрезмерную воспалительную реакцию. Рассматривая клинические проявления COVID-19, необходимо отметить большую вариабельность тяжести течения заболевания, зависящую как от штамма доминирующего вируса, так и от индивидуального ответа организма пациента. Наибольшая летальность, согласно опубликованным данным, характерна для пациентов с гиперактивацией воспалительного ответа — развитием синдрома высвобождения цитокинов, т. н. «цитокинового шторма» (ЦШ) [5, 6]. Термин ЦШ используется для определения взрывного неконтролируемого иммунного ответа, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, приводящего к тяжёлым симптомам [5–7]. ЦШ может вносить значимый вклад в развитие тяжёлого системного воспаления, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности, что в совокупности повышает риск развития летального исхода [8–11]. К ключевым цитокинам, участвующим в генезе ЦШ, относят фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), ИФН- γ , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий

фактор (GM-CSF), а также ИЛ-6, ИЛ-1 β [5]. Дискуссионным является вопрос возможной роли ИЛ-2 [12], ИЛ-10 [13] и ряда других (ИЛ-22, ИЛ-19, ИЛ-18, ИЛ-4). Большинство опубликованных исследований выделяет в качестве наиболее значимого цитокина, ассоциированного с высоким риском тяжёлого течения COVID-19, именно ИЛ-6 [14–16]. ИЛ-6 играет центральную роль в реализации реакций острого воспалительного ответа, оказывает воздействие на клеточный иммунитет, усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, опосредует реакции синовиального воспаления, влияет на гемопоэз. Продукция ИЛ-6 может осуществляться клетками стромы и иммунной системы (В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, дендритными клетками, тучными клетками), а также фибробластами, эндотелиоцитами, кератиноцитами, и рядом других клеток [17]. Эффекты ИЛ-6 реализуются при его взаимодействии с рецептором, который существует в двух формах — трансмембранной и растворимой (циркулирующей). На мембране клетки образовавшийся комплекс ИЛ-6-рецептор связывается с трансмембранным гликопротеином gp130, вызывает его гомодимеризацию, что запускает передачу внутриклеточного сигнала. Образование комплекса между ИЛ-6 и растворимым рецептором позволяет оказывать данному цитокину воздействие на клетки, лишённые трансмембранных рецепторов к ИЛ-6, но экспрессирующие gp130 [17]. Подъём уровня ИЛ-6 является одним из основных прогностических маркеров летального исхода у пациентов с COVID-19 [18–20]. Было продемонстрировано, что риск тяжёлого течения COVID-19 возрастает при уровне ИЛ-6 более 55 пг/мл, а риск летального исхода — при уровне ИЛ-6 более 80 пг/мл [21].

Роль ИЛ-6 в развитии неблагоприятных исходов COVID-19 сделала его важной терапевтической мишенью в борьбе с тяжёлым течением данного заболевания. Созданные против ИЛ-6 препараты включают моноклональные антитела (МАТ) против рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, вобарлизумаб) и против собственно ИЛ-6 (олокизумаб, клазакизумаб, силтуксимаб, сирукумаб). Также разработан препарат, способный блокировать растворимую форму рецептора ИЛ-6 — оламкицепт.

На сегодняшний день на российском рынке зарегистрированы две группы МАТ, направленных на ингибирование ИЛ-6:

- МАТ против различных субъединиц рецептора ИЛ-6:
 - тоцилизумаб;
 - сарилумаб;
 - левилимаб;
- МАТ против собственно ИЛ-6 — олокизумаб.

Эффективность применения указанных МАТ в терапии тяжёлого COVID-19 с развёрнутой клинической картиной ЦШ в большинстве опубликованных работ характеризуется как достаточно высокая [22–24]. Тем не менее, анализ уровня С-реактивного белка (СРБ) — основного биомаркера активности ИЛ-6 — выявил недостаточное ингибирование данного цитокина у пациентов, применявших анти-ИЛ-6 МАТ в стандартных дозах для терапии развёрнутой клинической картины ЦШ [25]. Опубликованные результаты указывают на то, что на фоне уже сформировавшихся высоких уровней ИЛ-6 в организме достаточно сложно обратить вспять комплекс патологических процессов, сопровождающих ЦШ [25]. В частности,

это может быть связано с аккумуляцией части ИЛ-6 в организме в виде комплекса с растворимым рецептором, что обеспечивает длительное циркулирование данного цитокина и пролонгацию его эффектов.

В этой связи перспективным представляется использование подходов, направленных на предотвращение избыточной продукции ИЛ-6 на ранних этапах развития инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2. Одним из вариантов подобного подхода может быть раннее введение анти-ИЛ-6 МАТ пациентам, чьё течение COVID-19 расценивается как лёгкое или среднетяжёлое, что может способствовать снижению рисков развития ЦШ. Целью данного обзора является анализ результатов опубликованных исследований, посвящённых оценке эффективности раннего применения анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с различной степенью тяжести течения COVID-19.

Анти-ИЛ-6 МАТ в клинических рекомендациях по ведению пациентов с COVID-19

Анти-ИЛ-6 МАТ являются одной из центральных групп препаратов, способных улучшать состояние пациентов с тяжёлым течением COVID-19, что на-

Таблица 1

Место анти-ИЛ-6 МАТ в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 в РФ (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
Версия 18 (26.10.2023))

Table 1

The place of anti-IL-6 MAT in the treatment of hospitalized patients with COVID-19 in the Russian Federation (Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)".
Version 18 (10/26/2023))

Анти-ИЛ-6 МАТ	Лёгкое течение	Среднетяжёлое течение	Тяжёлое и крайне тяжёлое течение
Левелимаб	324 мг п/к, повторить при неэффективности через 24 часа п/к или в/в	324 мг п/к или в/в однократно, повторить при неэффективности через 24 часа	648 мг однократно в/в капельно в течение 60 минут
Олокизумаб	64 мг п/к, повторить при неэффективности через 24 часа п/к или в/в (суммарно не более 256 мг)	64–128 мг в/в капельно, повторить при неэффективности через 12 часов (суммарно не более 256 мг)	128 мг в/в капельно, повторить при неэффективности через 24 часа (суммарно не более 256 мг)
Тоцилизумаб	-	4 мг на кг массы тела в/в капельно	4–8 мг на кг массы тела в/в капельно, повторить при неэффективности через 12 часов (суммарно не более 800 мг)
Сарилумаб	-	200 мг в/в капельно, повторить при неэффективности через 12 часов	400 мг в/в капельно, повторить при неэффективности через 12 часов

Примечания: в/в — внутривенно, п/к — подкожно.

Notes: в/в — intravenously, п/к — subcutaneously.

шло отражение в клинических рекомендациях различных стран. В большинстве случаев анти-ИЛ-6 МАТ показаны при тяжёлом течении заболевания и клинической картине развёрнутого ЦШ. В частности, в 2023 году в рекомендациях ВОЗ [26] и в рекомендациях Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (англ. The National Institute for Health and Care Excellence; NICE) в качестве единственного анти-ИЛ-6 МАТ указан тоцилизумаб, в рекомендациях Национального института здоровья США [27] и в австралийских рекомендациях [28] — тоцилизумаб и сарилумаб.

В отечественных клинических рекомендациях 2023 года (Временные методические рекомендации (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18 от 26.10.2023 [29]) анти-ИЛ-6 МАТ указаны как инструмент упреждающей противовоспалительной терапии, их можно назначать госпитализированным пациентам в том числе с лёгким течением COVID-19 (табл. 1).

Эффективность раннего применения анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с преимущественно тяжёлым течением COVID-19

Согласно опубликованным данным клинических исследований, анти-ИЛ-6 МАТ (прежде всего, тоцилизумаб) продемонстрировали наибольшую эффективность на фоне максимально раннего применения у различных категорий пациентов с COVID-19. Прежде всего это подтверждается результатами исследований, включавших пациентов с тяжёлым течением заболевания, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что предполагает ту или иную степень уже развившегося ЦШ. Так, по данным многоцентрового когортного исследования (в анализ вошло 3924 пациента, из них 433 получали тоцилизумаб) риск внутрибольничной смерти был ниже при назначении тоцилизумаба в первые 2 дня после поступления в ОРИТ по сравнению с отсутствием раннего применения препарата [30]. Ретроспективное наблюдательное когортное исследование, включавшее 50 пациентов с COVID-19 и тяжёлой пневмонией, а также лабораторными признаками развития ЦШ (аномальные уровни СРБ, ферритина, D-димера, ИЛ-6, лимфоцитов и прокальцитонина), показало, что раннее назначение тоцилизумаба приводило к выраженному снижению уровня СРБ ($-108,19$; 95% ДИ: от $-140,15$ до $-75,33$; $p < 0,05$), случаев летального исхода (25% в группе тоцилизумаба против 42,9% в группе контроля, $p = 0,021$) и потребности в госпитализации в ОРИТ (63,9% против 100,0%, $p = 0,021$) [31]. Одноцентровое ретро-

спективное наблюдательное исследование (Япония, $n=50$) оценивало эффективность двух режимов тоцилизумаба у пациентов с преимущественно тяжёлым течением COVID-19: раннего назначения (≤ 24 часов после старта терапии глюкокортикостероидами) и позднего назначения (> 24 часов после старта терапии глюкокортикостероидами). Результаты обнаружили, что в группе раннего назначения тоцилизумаба ($n=32$) лечение приводило к более выраженному снижению лейкоцитоза, выраженности лихорадки, а также потребности в кислороде (наблюдалось значительно большее число дней без кислородной поддержки), хотя уровень СРБ оставался более высоким, чем в группе позднего назначения [32].

Близкие данные были получены в более поздней работе *Aljuhani O, et al* (2023) — по данным авторов введение тоцилизумаба в первые 24 часа пребывания пациента в ОРИТ способствовало выраженному снижению дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии по сравнению с контрольной группой (стандартная терапия без анти-ИЛ-6 МАТ) при оценке на третий день: отношение шансов, ОШ: 0,52; 95% ДИ: от 0,31, до 0,91, $p=0,02$. 30-дневная и внутрибольничная смертность также были значительно ниже у пациентов, получавших тоцилизумаб в сравнении с контролем (ОШ: 0,56; 95% ДИ: от 0,37 до 0,85, $p=0,006$ и ОШ: 0,54; 95% ДИ: от 0,36 до 0,82, $p=0,003$ соответственно) [33].

Ретроспективная оценка эффективности раннего введения тоцилизумаба (1 или 2 дозы, в среднем на 3 день госпитализации) пациентам с COVID-19 среднетяжёлого и тяжёлого течения со средним показателем поражения лёгочной ткани 50% (min — 40, max — 70) продемонстрировала улучшение выживаемости пациентов, получивших тоцилизумаб (ОШ: 0,39; 95% ДИ: от 0,16 до 0,9), с параллельным снижением уровней основных маркеров воспаления, таких, как СРБ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и D-димер [34]. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включавшее пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19 ($n=266$) обнаружило, что 28-дневная смертность была значительно ниже при введении тоцилизумаба в течение первых 48 часов госпитализации по сравнению с более поздним введением (умерло 39% против 57%; $p=0,02$; ОШ: 0,63; 95% ДИ: от 0,41 до 0,99, $p=0,05$) [35].

Эффективность другого анти-ИЛ-6 МАТ, левилимаба, оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (CORONA), включавшем пациентов с тяжёлой формой COVID-19 ($n=206$). Левилимаб вводили однократно подкожно (доза 324 мг). Доля пациентов,

достигших устойчивого клинического улучшения на 14-й день и не нуждавшихся в назначении ургентной терапии составила 63,1% (65/103) в группе левилимаба против 42,7% (44/103) в группе плацебо, $p = 0,0017$). На 30 день аналогичный показатель составил 84,5% (87/103) и 55,3% (57/103), соответственно, $p < 0,0001$. Оценка лабораторных показателей выявила значительно более низкое содержание СРБ в группе левилимаба на 3, 5 и 7 сутки [36].

Положительная оценка применения левилимаба (324 мг подкожно в виде 2 инъекций) у пациентов с COVID-19 среднетяжёлого (56,4%) и тяжёлого (43,2%) течения была продемонстрирована в ретроспективном исследовании, включавшем 273 пациента (медиана возраста 62 года, 62,3% мужчин). Медиана назначения препарата составила 3 (2–5) суток, из них 38,1% получили препарат в первые 2 суток госпитализации. Исходы обнаружили выздоровление 92,7% пациентов и смерть 6,2% пациентов, 1,1% пациентов были переведены в другое лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ). Положительный ответ на терапию левилимабом был отмечен у 93,5% пациентов со стадией поражения лёгких КТ-1–3 и у 59,1% с КТ-4. Медиана длительности госпитализации составила 11 (9–14) суток. Авторы обнаружили, что введение левилимаба в первые двое суток госпитализации характеризовалось большей эффективностью по сравнению с его назначением спустя трое и более суток (было отмечено статистически значимое сокращение длительности госпитализации в первом случае, $p < 0,01$) [37].

Коморбидность является одним из значимых факторов риска тяжёлого течения и летального исхода COVID-19. Применение левилимаба у пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением COVID-19 на фоне тяжёлой сопутствующей патологии (хроническая болезнь почек 3А–4 стадий, $n=56$) продемонстрировало выраженное улучшение как лабораторных показателей, так и клинической картины. 94,6% пациентов были выписаны с выздоровлением в период с 4-х по 18-е сутки госпитализации, у 79% было отмечено улучшение почечной функции [38].

Использование данных реальной клинической практики для оценки клинической эффективности и экономической целесообразности применения левилимаба в лечении пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19 обнаружило клиническую и экономическую целесообразность в обоих случаях. Внутригоспитальная летальность при среднетяжёлом течении COVID-19 составила 6% в группе левилимаба против 10% в группе стандартной терапии (ОШ: 1,71; 95% ДИ: от 1,19 до 2,47; $p < 0,01$),

при тяжёлом течении — 63% и 82% соответственно (ОШ: 2,70; 95% ДИ: от 1,90 до 3,82; $p < 0,01$) [39].

Международное многоцентровое исследование REMAP-CAP оценивало эффективность назначения тоцилизумаба и сарилумаба в срок 24 часа после перевода в ОРИТ пациентов с тяжёлым течением COVID-19. Доля пациентов с летальным исходом для объединённой группы анти-ИЛ-6 МАТ составила 27% (108 из 395 пациентов) по сравнению с 36% (142 из 397 пациентов) в контрольной группе. Медианное скорректированное ОШ выживаемости составило 1,64 (95% ДИ: от 1,14 до 2,35) для тоцилизумаба и 2,01 (95% ДИ: от 1,18 до 4,71) для сарилумаба по сравнению с контролем [40].

Наибольший уровень доказательности полученных данных характерен для метаанализов. Среди опубликованных к декабрю 2023 г. работ отсутствуют метаанализы, посвящённые оценке эффективности именно раннего назначения анти-ИЛ-6 препаратов при COVID-19. Доступные публикации включают преимущественно рандомизированные клинические исследования (РКИ), оценивавшие эффективность и безопасность анти-ИЛ-6 МАТ при тяжёлом COVID-19 и развернутой картине ЦШ. Опубликованный в 2022 г. метаанализ 18 исследований, посвящённых эффективности тоцилизумаба при COVID-19, в целом подтверждает факты, заявленные в работах, оценивавших эффективность его раннего назначения, а именно, способность снижать смертность от всех причин, потребность в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и длительность госпитализации [41]. Более ранние работы демонстрируют преимущественно схожие результаты. Так, метаанализ опубликованный в 2021 году и включавший 13 исследований применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 ($n=2120$, из них тоцилизумаб получали 674), обнаружил более низкий риск летального исхода при применении данного препарата по сравнению с контролем/стандартной терапией (ОШ: 0,42; 95% ДИ: от 0,26 до 0,69, $p=0,0005$) [42]. Ещё один метаанализ 2021 года, включавший 8 РКИ, посвящённых тоцилизумабу ($n=6314$, группа тоцилизумаба — 3267), выявил, что смертность на 28-й день составила 24,4% для пациентов в группе тоцилизумаба и 29,9% для контрольной группы, что означало отсутствие существенной разницы в риске летального исхода (ОШ: 0,92; 95% ДИ: от 0,66 до 1,28). Тем не менее, было установлено, что пациенты, получавшие тоцилизумаб, имели меньшую потребность в ИВЛ и госпитализации в ОРИТ на 28-й день по сравнению с контрольной группой (ИВЛ: ОШ 0,75; 95% ДИ: от 0,62 до 0,90; поступление в ОРИТ: ОШ: 0,51; 95% ДИ: от 0,28 до 0,92) на фоне иден-

тичных показателей безопасности фармакотерапии [43]. Метаанализ 39 исследований ($n=15531$, из них группа тоцилизумаба — 3657), характеризовавших эффективность применения тоцилизумаба в первые 8 месяцев пандемии, указал на то, что нескорректированные данные (28 исследований) не выявили благоприятного влияния тоцилизумаба на смертность пациентов или потребность в ИВЛ, тогда как исследования со скорректированными оценками продемонстрировали выраженное снижение рисков летального исхода (ОШ: 0,50; 95% ДИ: от 0,38 до 0,64, $p<0,001$) и способности тоцилизумаба предотвращать госпитализацию в ОРИТ (ОШ: 0,16; 95% ДИ: от 0,06 до 0,43, $p<0,001$) [44]. Наиболее значимые результаты метаанализа 9 РКИ, посвящённых тоцилизумабу ($n=6428$) и 2 РКИ, посвящённых сарилумабу ($n=880$), обнаружили способность тоцилизумаба снижать смертность от всех причин на 28-й день по сравнению со стандартной терапией или плацебо (ОШ: 0,89; 95% ДИ: от 0,82 до 0,97), при этом для сарилумаба достоверного благоприятного влияния на показатели летального исхода выявлено не было [45].

Наиболее полный метаанализ исследований, посвящённых эффективности анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с COVID-19 был представлен в 2023 г. Он включал 32 РКИ, из них 20 были посвящены применению тоцилизумаба, 9 — сарилумаба, 2 — клазакизумаба, по 1 РКИ приходилось на силтуксимаб, олокизумаб и левилимаб [46]. Количество включённых исследований определило и результаты: достоверное снижение показателей смертности на 28 день по сравнению с плацебо было продемонстрировано только для тоцилизумаба (отношение рисков, ОР: 0,88; 95% ДИ: от 0,81 до 0,94; 18 РКИ, 7428 участников; доказательства высокой определённости) [46]. Ещё один метаанализ 2023 г., включавший исследования только тоцилизумаба (8 РКИ, 6139 пациентов) [47] обнаружил, что применение тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 способствовало снижению потребности в ИВЛ (ОР: 0,78; 95% ДИ: от 0,64 до 0,94; 6 исследований, 4705 пациентов), хотя выраженного положительного влияния в отношении снижения смертности для тоцилизумаба в данном случае не было продемонстрировано (ОР: 0,97; 95% ДИ: от 0,84 до 1,13; 8 исследований; 5950 участников) [47].

Эффективность раннего назначения анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения

Ингибирование ИЛ-6 у пациентов с начальными стадиями развития патологических изменений вследствие COVID-19 является перспективным на-

правлением ведения пациентов, направленным на предотвращение тяжёлого течения инфекционного процесса и повреждения как лёгких, так и других жизненно важных органов. Опубликованные данные освещают прежде всего результаты исследований, включавших пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19. Применению анти-ИЛ-6 МАТ у пациентов с лёгким течением заболевания посвящено меньшее число работ, тем не менее, их результаты могут иметь большое значение для создания рекомендаций по применению анти-ИЛ-6 МАТ с целью предотвращения ЦШ.

Интересны результаты ретроспективного когортного исследования, включавшего пациентов с COVID-19, двусторонней пневмонией и ранней стадией развития дыхательной недостаточности, проявлявшейся минимум одним из следующих признаков: частота дыхания ≥ 30 вдохов/мин; сатурация кислорода в периферических капиллярах (SpO_2) $\leq 93\%$ при дыхании атмосферным воздухом или отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 мм рт. ст. ($n=158$, из них 90 получали тоцилизумаб). Исследование обнаружило, что назначение тоцилизумаба в начальный период развития дыхательной недостаточности способствовало значительному увеличению выживаемости пациентов (ОР: 0,057; 95% ДИ: 0,017–0,187, $p<0,001$) [48].

Раннее назначение тоцилизумаба пациентам с COVID-19 и двусторонней пневмонией — индекс тяжести пневмонии ≤ 130 (pneumonia severity index; PSI), — как было продемонстрировано в работе Antony SJ, et al. (2021), позволило снизить потребность в ИВЛ, что указывает на предотвращение развития тяжёлой дыхательной недостаточности. Важным аспектом данной работы было выраженное снижение уровня СРБ у пациентов с ранним назначением тоцилизумаба, а также снижение уровней ферритина, D-димера и ЛДГ [49].

Хрипун А. И. и др. (2022 г.) опубликовали результаты многоцентрового открытого обсервационного исследования эффективности и безопасности левилимаба в сочетании со стандартной терапией (СТ), СТ (1-я группа, $n=100$), барицитиниба в сочетании с СТ (2-я группа, $n=139$) или в сравнении с СТ (3-я группа, $n=200$) у амбулаторных пациентов с верифицированной пневмонией (паттерн КТ-1) вследствие COVID-19. Оценка потребности в госпитализации выявила минимальное значение для группы левилимаба — 26%, для группы СТ оно составило 28%, для группы барицитиниба — 38,85%. Анализ

частоты летальных исходов среди госпитализированных пациентов выявил отсутствие таковых для группы левелимаба, для группы барицитиниба этот показатель составил 4,17%, группа СТ продемонстрировала наихудшее значение — 9,8%. Раннее назначение левелимаба сопровождалось меньшей потребностью госпитализированных пациентов в кислородной поддержке и ИВЛ. Прогрессирование поражения лёгочной ткани до степени КТ-4 в группе левелимаба отсутствовало, в группе барицитиниба составляло 4,65%, в группе СТ — 15,69%. Таким образом, авторы продемонстрировали способность левелимаба и барицитиниба предотвращать тяжёлое течение COVID-19 при раннем назначении пациентам с исходно минимальным поражением лёгких (КТ-1) [50].

Одноцентровое ретроспективное когортное исследование оценки раннего применения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 и двусторонней полисегментарной пневмонией среднетяжёлого течения ($n=30$) включало введение данного препарата на 2–4-е сутки госпитализации в дозе 4 мг на 1 кг массы тела внутривенно [51]. Результаты иммунологического обследования пациентов, получавших тоцилизумаб, обнаружили, что через 2 недели отмечалось увеличение содержания Т-хелперов и снижение количества натуральных киллеров, В-лимфоцитов и выраженности диспропорции в содержании таких иммуноглобулинов (Ig), как IgA, IgM и IgG. Улучшение иммунных показателей также сопровождалось благоприятной динамикой клинической картины [51].

В исследовании *Мальшиевой О. С. и др.* (2021 г.) [52] изучалась динамика лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 и интерстициальной пневмонией ($n=40$) после раннего введения олокизумаба (на 2 сутки госпитализации). Результаты свидетельствовали о достоверно более выраженном снижении показателей СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) на момент выписки в группе олокизумаба.

По данным ретроспективного исследования, включавшего госпитализированных пациентов с COVID-19 среднетяжёлого и тяжёлого течения, анти-ИЛ-6 МАТ применялись у 33,2% ($n=123$). Олокизумаб использовался чаще, чем другие анти-ИЛ-6 МАТ. Олокизумаб и левелимаб назначались пациентам со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания, тоцилизумаб применялся только при тяжёлом течении. В целом, применение анти-ИЛ-6 МАТ предотвратило переход COVID-19 в тяжёлую форму у 75,6% пациентов. Среди 24,4% пациентов с тяжёлым течением заболевания у большинства пе-

реход состоялся до назначения анти-ИЛ-6 МАТ, при этом после применения препаратов данной группы наблюдалась выраженная положительная динамика с улучшением состояния уже в первые сутки после их введения [53].

Эффективность раннего однократного подкожного введения олокизумаба (доза 60 мг/мл — 0,4 мл, медиана суток от начала заболевания на момент введения — 3 (2;7)) у пациентов со среднетяжёлой пневмонией вследствие COVID-19 анализировалась в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании (группа олокизумаба, $n=29$; группа контроля, $n=19$). Все пациенты имели близкие исходные лабораторные показатели и клинические симптомы и получали одинаковую противовирусную и антибактериальную терапию в рамках действовавших ВМР (версия 8.1. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»). Возраст пациентов составил 55 (51–54) лет в группе олокизумаба и 67 (60–73) лет в группе контроля. Авторы продемонстрировали, что однократное подкожное введение олокизумаба способствовало падению уровня СРБ на пятые сутки в 18,9 раз — с 106 (66,4–137) мг/мл до 5,6 (1,8–13,5) мг/мл. При этом в группе контроля уровень СРБ на пятые сутки снизился всего в 3,5 раза, с 80,7 (42,1–111) мг/мл до 23 (17–92,5) мг/мл. Также для группы олокизумаба было выявлено снижение содержания D-димера на пятые сутки в 1,8 раза на фоне практического отсутствия динамики данного параметра в группе контроля. Положительная динамика лабораторных показателей в группе олокизумаба сопровождалась лучшими исходами лечения: в исследуемой группе выжило 96,5%, в группе контроля — 78,9% [54].

Ряд работ не выявил преимуществ анти-ИЛ-6 МАТ по сравнению со стандартной терапией. В частности, в работе *Бургасовой О. А. и др.* (2022 г.) было продемонстрировано, что назначение тоцилизумаба пациентам со среднетяжёлым течением COVID-19 (в среднем на 10 день болезни) при сравнении с назначением стандартной поддерживающей терапии в сочетании с глюкокортикостероидами сопровождалось большей частотой летальных исходов (19,2% против 5%, соответственно). Вместе с тем была обнаружена схожая динамика снижения уровня СРБ (10-кратное снижение через 24 ч после введения тоцилизумаба и 11-кратное снижение после введения дексаметазона) и повышения количества тромбоцитов (от $156 \cdot 10^9/\text{л}$ исходно до $231 \cdot 10^9/\text{л}$ через 24 часа после введения тоцилизумаба и от $172 \cdot 10^9/\text{л}$ исходно до $274,5 \cdot 10^9/\text{л}$ после введения дексаметазона). Достоверного снижения риска прогрессирования забо-

левания до тяжёлой формы в сравниваемых группах авторами выявлено не было [55]. Проведённое в Италии РКИ, оценивавшее эффективность раннего превентивного введения тоцилизумаба по сравнению со стандартной терапией у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, не обнаружило достоверных отличий между исследуемой группой и контролем. Пациенты получали внутривенно тоцилизумаб в течение 8 часов после рандомизации (от 8 мг/кг до максимальной дозы 800 мг) с последующим введением второй дозы через 12 часов. Рандомизация осуществлялась в среднем на 2 сутки госпитализации, что соответствовало 8 дню от начала заболевания. Резуль-

таты обнаружили близкое значение доли пациентов с ухудшением в срок 14 дней после рандомизации (28,3% в группе тоцилизумаба против 27% в группе контроля). В течение 30 дней после рандомизации умерло 2 пациента в группе тоцилизумаба и 1 в контрольной группе [56].

Динамика лабораторных показателей — маркеров тяжёлого течения COVID-19 и собственно ЦШ — является тем субстратом, оценка которого позволяет судить о прогнозе пациента с COVID-19. Таблица 2 содержит данные о динамике основных лабораторных показателей на фоне применения наиболее распространённых анти-ИЛ-6 МАТ.

Таблица 2

Динамика основных лабораторных показателей на фоне применения анти-ИЛ-6 МАТ

Table 2

Dynamics of the main laboratory parameters against the background of the use of anti-IL-6 MAT

Анти-ИЛ-6 MAT	Конечное изменение параметра в сравнении с исходной величиной								Ссылка
	СРБ		ИЛ-6		ЛДГ		Ферритин		
	Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения	
Тоцилизумаб	Снижение на 90,3%	Снижение на 91,9%	Повышение на 762,2%	Повышение на 33,3%	Повышение на 9,3%	Снижение на 36,4%	Повышение на 41,7%	Повышение на 292,5%	[55]
	Снижение на 63,1%	Снижение на 16,5%	Повышение на 165,2%	Снижение на 54,8%	-	-	Снижение на 7,1%	Повышение на 223,8%	[31]
	Снижение на 79,5%	Снижение на 2,4%	-	-	Снижение на 9,5%	Данные не приведены	-	-	[48]
Олокизумаб	Снижение на 92,5%	Снижение на 91,9%	-	-	-	-	Повышение на 11,1%	Снижение на 10,1%	[52]
	Снижение на 94,7%	Снижение на 71,5%	-	-	-	-	Снижение на 7,4%	Снижение на 31,7%	[54]
Левилимаб (24 часа после инъекции)	Снижение на 55%	Отсутствует группа сравнения	-	-	-	-	Увеличение на 69,5%	Отсутствует группа сравнения	[57]

Обсуждение / Discussion

Высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 ассоциирована с прогрессированием ОРДС, возрастающей потребностью в проведении ИВЛ, развитием дыхательной недостаточности и высоким риском летального исхода [58–60]. По данным метаанализа 2020 года, включавшего 10 исследований ($n=1798$), повышенная концентрация ИЛ-6 являлась значимым фактором

риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с COVID-19 [61]. Метаанализ 2023 года на основании 22 исследований ($n=1133$) подтверждает неблагоприятное влияние высокого уровня ИЛ-6 на исходы COVID-19: было отмечено повышение риска госпитализаций пациентов в ОРИТ, развития ОРДС и летального исхода [62].

Другой метаанализ, включавший 18 исследований ($n=570$) предполагает, что тяжёлые случаи коронавирусной инфекции, вызванные штаммами SARS

и MERS, были связаны с повышенным уровнем ИЛ-6. Таким образом, антиИЛ-6 препараты потенциально могут быть использованы в качестве терапевтической мишени для улучшения исходов лечения пациентов с COVID-19 [63].

Применение ингибиторов ИЛ-6 для лечения пациентов с COVID-19 нацелено на уменьшение выраженности ЦШ, что может предотвратить развитие дыхательной недостаточности и улучшить прогноз [59]. Превентивное назначение анти-ИЛ-6 МАТ пациентам с начальными стадиями COVID-19 является одним из перспективных направлений фармакотерапии данного заболевания, получившим название упреждающей противовоспалительной терапии (УПТ) [29].

История широкого применения анти-ИЛ-6 МАТ с целью борьбы с ЦШ практически совпадает с длительностью пандемии COVID-19. Ингибиторы ИЛ-6 начали использовать для терапии пациентов с COVID-19 практически с начала глобальной пандемии, т.е. опыт применения отдельных представителей анти-ИЛ-6 МАТ составляет более трёх лет [64]. В РФ во ВМР по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией анти-ИЛ-6 МАТ были включены, начиная с 5 версии [65].

Другой важнейшей фармакологической группой, доказавшей свою эффективность в качестве препаратов УПТ, являются глюкокортикостероиды (ГКС). Сетевой метаанализ 19 РКИ, включавших 9 схем применения ГКС у 10544 пациентов с COVID-19, продемонстрировал, что 28-дневная смертность от всех причин была наименьшей на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном (ОШ: 0,08; 95% ДИ: от 0,02 до 0,42). При этом преимуществ в продлении 28-дневной выживаемости пациентов не было выявлено для высоких доз метилпреднизолона (ОШ: 0,85; 95% ДИ: от 0,59 до 1,22), очень высоких доз дексаметазона (ОШ: 0,95; 95% ДИ: от 0,67 до 1,35), высоких доз гидрокортизона (ОШ: 0,64; 95% ДИ: от 0,34 до 1,22) и его средних доз (ОШ: 0,80; 95% ДИ: от 0,49 до 1,31) [66]. Сравнение эффективности ГКС и тоцилизумаба, выполненное в систематическом обзоре и метаанализе 13 РКИ и 24 исследований «случай-контроль» (всего 18702 пациента). Результаты метаанализа РКИ продемонстрировали благоприятное влияние на выживаемость пациентов тоцилизумаба и дексаметазона (ОШ снижения смертности: 0,71; 95% ДИ: от 0,55 до 0,92). Среди исследований «случай-контроль» снижение смертности было отмечено для тоцилизумаба и его комбинации с метилпреднизолоном (ОШ: 0,52; 95% ДИ: от 0,36 до 0,75). Как было показано, применение

метилпреднизолона вне комбинации не снижало смертность [67].

Согласно ВМР от 26.10.2023 г., в качестве ещё одной группы препаратов упреждающей противовоспалительной терапии могут использоваться ингибиторы янус-киназ. Во многих публикациях подтверждается эффективность ингибиторов янус-киназ в отношении снижения частоты летальных случаев у пациентов [68, 69]. Опубликованные данные подтверждают близкую эффективность анти-ИЛ-6 МАТ и ингибиторов янус-киназ. В метаанализе 2023 года, включавшем 10 исследований ($n=2517$), объединённые данные показали отсутствие статистически значимой разницы в показателях 28-дневной смертности и длительности пребывания в стационаре между тоцилизумабом и барицитинибом (ОШ: 1,10; 95% ДИ: от 0,80 до 1,51, $p=0,57$; ОШ: — 0,68; 95% ДИ: от -2,24 до -0,87, $p=0,39$) [22].

Выраженное противовоспалительное действие также было продемонстрировано для ингибиторов ИЛ-1, в частности, в случае применения анакинры. Ингибиторы ИЛ-1 способны подавлять симптоматику ЦШ и предотвращать развитие полиорганной недостаточности у пациентов, начиная с лёгкой степени проявлений новой коронавирусной инфекции в условиях стационара. Механизм действия анакинры направлен на блокирование биологической активности ИЛ-1 α и ИЛ-1 β путём конкурентного ингибирования связывания ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 [70]. В ранних исследованиях не подтверждалась эффективность анакинры по сравнению со стандартным лечением. РКИ, включавшее 153 пациента со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, проведённое во Франции в 2020 году, обнаружило, что на 14-й день 28 (47%; 95% ДИ: от 33 до 59) пациентов в группе анакинры и 28 (51%; 95% ДИ: от 36 до 62) в группе стандартной терапии имели потребность в ИВЛ, либо летальный исход; на 90-й день умерло 16 (27%) пациентов в группе анакинры и 15 (27%) в группе стандартной терапии [71]. В метаанализе 2021 года (33 исследования, $n=3073$) уже было обнаружено снижение смертности после назначения анакинры (ОШ: 0,41; 95% ДИ: от 0,19 до 0,85; $p=0,017$), хотя и несколько меньшее, чем после назначения тоцилизумаба (ОШ: 0,74; 95% ДИ: от 0,58 до 0,94, $p=0,013$) [72]. Отдельные РКИ ($n=235$) заявляют об отсутствии разницы между антиИЛ-6 и антиИЛ-1 препаратами при анализе 28-дневной смертности, госпитальной смертности, потребности в кислороде с высоким расходом, частоте поступления в отделение интенсивной терапии и частоте ИВЛ [24].

Заключение / Conclusion

Современные стратегии ведения пациентов с COVID-19 ориентированы на предупреждение массивного повреждения органов и систем, вызванного ЦШ. Упреждающая противовоспалительная терапия является важным инструментом, позволяющим увеличить выживаемость пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Раннее назначение анти-ИЛ-6 МАТ представляет перспективное направление терапии пациентов с различной степенью тяжести течения COVID-19. Эффективность анти-ИЛ-6 МАТ продемонстрирована как у критически больных пациентов, находящихся в ОРИТ, т. е., у пациентов с развёрнутой картиной ЦШ, так и у пациентов с начальной стадией развития патологического процесса. Анализируя возможности превентивного назначения

анти-ИЛ-6 МАТ пациентам с лёгким и/или средне-тяжёлым течением COVID-19, можно отметить благоприятный эффект таких представителей данной группы препаратов, как левилимаб и олокизумаб, что предполагает их дальнейшее применение в качестве основы УПТ. Результаты проведённых клинических исследований открывают перспективы использования анти-ИЛ-6 МАТ не только на стационарном этапе, но и на амбулаторном, что может способствовать значимому улучшению клинических исходов пациентов. Проведение большего числа РКИ, оценивающих эффективность амбулаторного применения анти-ИЛ-6 МАТ, может позволить получить объективную картину снижения потребности в госпитализации и снижения объёма затрат бюджета здравоохранения на ведение пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Россия, Москва, Российская Федерация; гл. н. с. ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ No 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

Бутранова Ольга Игоревна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Абрамова Анна Андреевна — аспирант 2 года кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: abramova-aa@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5739-4610>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey K. Zyryanov — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief physician of GBUZ "GKB No. 24 DZM", Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

RSCI SPIN code: 2725-9981

Olga I. Butranova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Anna A. Abramova — aspirate of 2 year of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: abramova-aa@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5739-4610>

Список литературы / References

- Potamias G, Gkoublia P, Kanterakis A. The two-stage molecular scenery of SARS-CoV-2 infection with implications to disease severity: An in-silico quest. *Front Immunol*. 2023 Nov 21;14:1251067. doi: 10.3389/fimmu.2023.1251067.
- Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, et al. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2022 Feb;22(2):77-84. doi: 10.1038/s41577-021-00665-1
- Sigalov AB. SARS-CoV-2 may affect the immune response via direct inhibition of T cell receptor: Mechanistic hypothesis and rationale. *Biochimie*. 2022;195:86-89. doi: 10.1016/j.biochi.2021.11.005.
- Sun Y, Luo B, Liu Y, et al. Immune damage mechanisms of COVID-19 and novel strategies in prevention and control of epidemic. *Front Immunol*. 2023 Mar 7;14:1130398. doi: 10.3389/fimmu.2023.1130398.
- Dharra R, Kumar Sharma A, Datta S. Emerging aspects of cytokine storm in COVID-19: The role of proinflammatory cytokines and therapeutic prospects. *Cytokine*. 2023;169:156287. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156287.
- Laatifi M, Douzi S, Ezzine H, et al. Explanatory predictive model for COVID-19 severity risk employing machine learning, shapley addition, and LIME. *Sci Rep*. 2023 Apr 4;13(1):5481. doi: 10.1038/s41598-023-31542-7.
- Silva MJA, Ribeiro LR, Gouveia MIM, et al. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review. *Viruses*. 2023 Feb 16;15(2):553. doi: 10.3390/v15020553.
- Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Dec;16(12):1159-1184. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, et al. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2431-41. doi: 10.1056/NEJMra032498.
- Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
- Ghanbari Naeini L, Abbasi L, Karimi F, et al. The Important Role of Interleukin-2 in COVID-19. *J Immunol Res*. 2023;2023:7097329. doi: 10.1155/2023/7097329.
- Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, Little JP. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action? *Front Immunol*. 2021 Jun 21;12:677008. doi: 10.3389/fimmu.2021.677008.
- Sebbar EH, Choukri M. Interleukin 6: A biomarker for COVID-19 progression. *Mater Today Proc*. 2023;72:3351-3355. doi: 10.1016/j.matpr.2022.07.387.
- Wang X, Tang G, Liu Y, et al. The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2022;13:1033674. doi: 10.3389/fphar.2022.1033674.
- Ghofrani Nezhad M, Jami G, Kooshkaki O, et al. The Role of Inflammatory Cytokines (Interleukin-1 and Interleukin-6) as a Potential Biomarker in the Different Stages of COVID-19 (Mild, Severe, and Critical). *J Interferon Cytokine Res*. 2023;43(4):147-163. doi: 10.1089/jir.2022.0185.
- Di Spigna G, Spalletti Cernia D, Covelli B, et al. Interleukin-6 and Its Soluble Receptor Complex in Intensive Care Unit COVID-19 Patients: An Analysis of Second Wave Patients. *Pathogens*. 2023 Oct 20;12(10):1264. doi: 10.3390/pathogens12101264.
- Jamoussi A, Messaoud L, Jarraya F, et al. Interleukin6 prediction of mortality in critically ill COVID19 patients: A prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2023 Mar 1;18(3):e0279935. doi: 10.1371/journal.pone.0279935.
- Hafez W, Nasa P, Khairy A, et al. Interleukin-6 and the determinants of severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 10;102(45):e36037. doi: 10.1097/MD.00000000000036037.
- 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 Internal Med*. 2020;180(1):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-261. [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.
- Zhang J, Fan X, Zhang X, et al. Efficacy and safety of tocilizumab and baricitinib among patients hospitalized for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 22;14:1293331. doi: 10.3389/fphar.2023.1293331.
- Wang B, Wang Q, Liang Z, et al. Tocilizumab, an IL6-receptor antibody, proved effective as adjuvant therapy for cytokine storm induced by severe infection in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2023 Apr;102(4):961-966. doi: 10.1007/s00277-023-05146-0.
- Arcani R, Correard F, Suchon P, et al. Tocilizumab versus anakinra in COVID-19: results from propensity score matching. *Front Immunol*. 2023 May 26;14:1185716. doi: 10.3389/fimmu.2023.1185716.
- Rossi JF, Chiang HC, Lu ZY, et al. Optimisation of anti-interleukin-6 therapy: Precision medicine through mathematical modelling. *Front Immunol*. 2022 Jul 19;13:919489. doi: 10.3389/fimmu.2022.919489.
- WHO Clinical management of COVID-19: Living guideline, 18 August 2023. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>. Accessed January 14, 2024.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed January 14, 2024.
- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Available at <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An>. Accessed January 14, 2024.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and therapy of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 18 (26.10.2023). Министерство zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2023. (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf Ссылка активна на 14.01.2024.
- Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252
- Sánchez-Rovira P, Pérez-Chica G, Ortega-Granados AL, et al. Early use of tocilizumab in patients with severe pneumonia secondary to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and poor prognostic criteria: Impact on mortality rate and intensive care unit admission. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(29):e26533. doi: 10.1097/MD.00000000000026533.
- Kawamata T, Tanino Y, Nikaido T, et al. Clinical effect of early administration of tocilizumab following the initiation of corticosteroid therapy for patients with COVID-19. *J Infect Chemother*. 2022;28(12):1639-1644. doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.021.
- Aljuhani O, Korayem GB, Altbainawi AF, et al. Evaluation of Early Tocilizumab Effect on Multiorgan Dysfunction in Critically Ill Patients With COVID-19: A Propensity Score-Matched Study. *J Intensive Care Med*. 2023 Jun;38(6):534-543. doi: 10.1177/08850666221150886
- Radulescu A, Istrate A, Muntean M. Treatment with Tocilizumab in Adult Patients with Moderate to Critical COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Retrospective Study. *Int J Infect Dis*. 2022 Apr;117:1-7. doi: 10.1016/j.ijid.2022.01.048
- Salazar M, Varela Bano AN, González S, et al. Utilización precoz de tocilizumab en pacientes internados con COVID-19 grave y crítica: un estudio multicéntrico en la Provincia de Buenos Aires [Early use of tocilizumab in hospitalized patients with severe and critical COVID-19 in the Province of Buenos Aires: a multicentric study]. *Medicina (B Aires)*. 2023;83(2):190-201. Spanish.
- Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ven-

- tilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021;70(10-12):1233-1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5.
37. Тавлужева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А., и др. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;(3):31-37. [Tavlujeva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, et al. Primene-nie levilimaba u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) v real'noi klinicheskoi praktike. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;(3):31-37. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.
 38. Фролова Н.Ф., Томила Н.А., Усатюк С.С., и др. Применение инги-битора рецептора интерлейкина-6 левелимаба в лечении COVID-19 у больных хронической почечной недостаточностью. *Клиническая нефрология*. 2023;1:21-29. [Frolova NF, Tomilina NA, Usatyuk SS, et al. Interleukin-6 receptor inhibitor levilimab in the treatment of COVID-19 in patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2023;1:21-29. (In Russ.)]. doi: 10.18565/nephrology.2023.1.21-29.
 39. Гомон Ю.М., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., и др. Эффективность применения левелимаба у пациентов со среднетяжелым и тяже-лым течением COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):36-47. [Go-mon YuM, Strizheletsky VV, Ivanov IG, et al. Efficiency of Levilimab in patients with moderate and severe COVID-19. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):36-47. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.164.
 40. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
 41. Piscoya A, Parra Del Riego A, Cerna-Viacava R, et al. Efficacy and harms of tocilizumab for the treatment of COVID-19 patients: A systemat-ic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Jun 3;17(6):e0269368. doi: 10.1371/journal.pone.0269368.
 42. Sarfraz A, Sarfraz Z, Sarfraz M, et al. Tocilizumab and COVID-19: a me-ta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clin-ical trial methodologies. *Turk J Med Sci*. 2021 Jun 28;51(3):890-897. doi: 10.3906/sag-2010-131.
 43. Lin WT, Hung SH, Lai CC, et al. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107602. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107602.
 44. Mahroum N, Watad A, Bridgewood C, et al. Systematic Review and Me-ta-Analysis of Tocilizumab Therapy versus Standard of Care in over 15,000 COVID-19 Pneumonia Patients during the First Eight Months of the Pan-demic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9149. doi:10.3390/ijerph18179149.
 45. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881.
 46. Ghosn L, Assi R, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 1;6(6):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881.
 47. Almeida PRL, Person OC, Puga MEDS, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of ran-domized clinical trials. *Sao Paulo Med J*. 2022 Sep 12;141(2):168-176. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0170.R1.01072022.
 48. De Rossi N, Scarpazza C, Filippini C, et al. Early use of low dose tocili-zumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100459. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100459.
 49. Antony SJ, Davis MA, Davis MG, et al. Early use of tocilizumab in the prevention of adult respiratory failure in SARS-CoV-2 infections and the utilization of interleukin-6 levels in the management. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):491-498. doi: 10.1002/jmv.26288.
 50. Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., и др. Опыт примене-ния левелимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого тече-ния на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):668-674. [Khripun AI, Starshinin AV, Antipova YuO, et al. Levilimab and bar-icitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treat-ment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):668-674. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201676.
 51. Сизязкина Л.П., Скрипкина Н.А., Антонова Е.А. и др. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с COVID-19, получа-ющих терапию с включением антагониста рецептора ИЛ-6. *Им-мунология*. 2022;43(2):188-196. [Sizyagina LP, Skripkina NA, Anton-ova EA, et al. Dynamics of immune status parameters in patients with COVID-19, receiving therapy with inclusion of an IL-6 receptor antag-onist. *Immunologiya*. 2022; 43 (2): 188-196. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022- 43-2-188-196.
 52. Малышева О. С., Гома Т. В. Оценка эффективности применения пре-парата олокизумаб у пациентов с подтвержденной новой коронави-русной инфекцией, осложненной пневмонией среднетяжёлого тече-ния. *Заметки ученого*. 2021;(6-1):120-126. [Malysheva O. S., Goma T. V. Estimation of the effectiveness olokizumab administration in patients with COVID-19 pneumonia. *Zametki uchenogo*. 2021;(6-1):120-126. (In Russ.)].
 53. Калач С.Е., Денисенко А.С., Рисс М.Е., и др. Опыт применения мо-ноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести. *Вест-ник НовГУ. Сер.: Медицинские науки*. 2022;2(127):103-106. [Kalach SE, Denisenko AS, Riss ME, et al. Experience with the use of monoclonal anti-bodies, interleukin-6 inhibitors, in patients with a new coronavirus infection of medium degree of severity. *Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*. 2022;2 (127):103-106. (In Russ.)]. doi: 10.34680/2076-8052.2022.2(127).103-106.
 54. Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В., и др. Эффектив-ность таргетной терапии ингибитором ИЛ-6 (олокизумаб) в ку-пировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2. *Фундаментальная и клини-ческая медицина*. 2020;5(4):8-13. [Ganyukova NG, Likstanov MI, Ko-sinova MV, et al. Efficiency of IL-6 inhibitor (olokizumab) in suppress-ing inflammation in patients with moderate COVID-19 pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(4):8-13. (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13.
 55. Бургасова О.А., Долинный С.В., Тетова В.Б., и др. Опыт применения тоцилизумаба у стационарных пациентов со среднетяжелым тече-нием COVID-19. *Вестник РГМУ*. 2022;(2):47-53. [Burgasova OA, Dolinniy SV, Tetova VB, et al. Experience of tocilizumab in hospital patients with moderate COVID-19. *BULLETIN OF RSMU*. 2022;(2):47-53. (In Russ.)]. doi: 10.24075/vrgmu.2022.015.
 56. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
 57. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., и др. Особенности упре-ждающей противовоспалительной терапии левелимабом при COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):14-23. [Gorodin VN, Moissova DL, Zotov SV, et al. Proactive anti-inflammatory therapy with levilimab for patients with COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(3):14-23. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23.
 58. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cy-tokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021 Jan 1;11(1):316-329. doi: 10.7150/thno.49713.
 59. Wang J, Yang X, Li Y, et al. Specific cytokines in the inflammatory cytokine storm of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome and extrapulmonary multiple-organ dysfunction. *Virol J*. 2021 Jun 4;18(1):117. doi: 10.1186/s12985-021-01588-y.
 60. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systemat-ic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 29;16(6):e0253894. doi: 10.1371/journal.pone.0253894.
 61. Coomes EA, Haghighbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic re-view and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141.
 62. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2023 Apr 24;12(1):43. doi: 10.1186/s40249-023-01086-z.
 63. Zawawi A, Naser AY, Alwafi H, et al. Profile of Circulatory Cytokines and Chemokines in Human Coronaviruses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 May 5;12:666223. doi: 10.3389/fimmu.2021.666223
 64. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт приме-нения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив*.

- 2020;92(12):148-154. [Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):148-154. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522.
65. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Пономарева А.В., и др. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):198-206. [Petrov VI, Ryazanova AYU, Ponomareva AV, et al. Clinical and economic analysis of genetically engineered biologics consumption by patients with COVID-19. *Pharmacy and Pharmacology*. 2022;10(2):198-206. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206.
66. He Q, Wang C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids use in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):896. doi: 10.1186/s12879-023-08874-w.
67. Lim PC, Wong KL, Rajah R, et al. Comparing the efficacy of tocilizumab with corticosteroid therapy in treating COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Daru*. 2022;30(1):211-228. doi: 10.1007/s40199-021-00430-8.
68. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29;385(5):406-415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643.
69. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub 2021 Sep 1. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):e102.
70. Отделенов В.А., Матвеев А.В., Сычёв Д.А. Возможность применения анакинры при COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2020;(4S):60-63. [Otdelenov VA, Matveev AV, Sychev DA. Possibilities for the use of anakinra in COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(4S):60-63. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-60-63.
71. CORIMUNO-19 Collaborative group. 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 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
72. Peng J, Fu M, Mei 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 May;32(3):e2295. doi: 10.1002/rmv.2295.