Скоробогатый Р.В.
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, ДНР

АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ COVID-19 С ПРИЗНАКАМИ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ (COV-AID): (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Инфекции SARS-CoV-2 продолжают вызывать значительную заболеваемость и смертность. Блокада интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6 были предложены в качестве терапевтических стратегий при COVID-19, однако результаты исследований противоречивы. Попытались изучить, сокращает ли блокада путей ИЛ-6 или ИЛ-1 время клинического улучшения у пациентов с COVID-19, гипоксической дыхательной недостаточностью и признаками синдрома системного высвобождения цитокинов. Даже после проведения глобальных кампаний по вакцинации против SARS-CoV-2 по-прежнему необходимы безопасные и эффективные методы лечения для подавления воспаления и снижения смертности для значительной части невакцинированных людей, подверженных риску развития тяжелой формы COVID-19.
Ключевые слова: COVID-19, антагонисты рецепторов к IL-1 и IL-6, мета-анализ.

Skorobogatyj R.V.
STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY», Donetsk, DPR

ANTI-CYTOKINE THERAPY FOR COVID-19 WITH SIGNS OF CYTOKINE RELEASE SYNDROME (COV-AID): (LITERATURE REVIEW)

Abstract. SARS-CoV-2 infections continue to show increased morbidity and mortality. Interleukin (IL) -1 and IL-6 blockade have been proposed as therapeutic options for COVID-19, but research results are conflicting. We tried to control the pathways of blocking IL-6 or IL-1 during the clinical course in patients with COVID-19, hypoxic respiratory failure and manifestations of systemic cytokine release syndrome. Even after severe cases of SARS-CoV-2 vaccination, safe and secure methods are still needed to identify cases of inflammation and identify cases of partially unvaccinated people, suspected cases of COVID-19 cases.
Key words: COVID-19, antagonists of IL-1 and IL-6 receptors, meta-analysis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мы провели поиск, используя PubMed, следующий поисковый запрос («SARS-CoV-2» OR «COVID-19») AND («Siltuximab» OR «Tocilizumab» OR «Anakinra» OR «Interleukin- 1» OR «Interleukin-6») AND («RCT» OR «Clinical trial» OR «Randomized controlled trial»). Искали клинические исследования, опубликованные на английском языке и оценивающие эффект блокады IL-1 или блокады IL-6 у пациентов с COVID-19, опубликованные в период с момента создания базы данных до июня 2021.

Одно клиническое исследование с использованием антагониста рецепторов ИЛ-1 анакинры, было досрочно прекращено из-за отсутствия эффекта после набора пациентов [116]. Несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ИЛ-6 были завершены, однако клинические результаты этих вмешательств были противоречивыми. Из них только три исследования показали снижение риска механической вентиляции или улучшение выживаемости у тяжелобольных пациентов, получавших лечение с помощью блокады IL-6R [1-3].

Эти противоречивые результаты могут быть обусловлены различиями в сроках вмешательства, тяжести состояния пациента, стандартном лечении, включающем

кортикостероиды, измеряемых результатах или дизайне исследования. Лишь в немногих исследованиях пациентов предварительно отбирали на наличие синдрома системного выброса цитокинов, что могло привести к ослаблению сигнала эффективности.

COVID-19, вызванный SARS-CoV-2, является мировым кризисом, и несмотря на меры общественного здравоохранения и разработку вакцин, повторные инфекции и инфекции с появляющимися вариантами, вероятно, будут продолжать вызывать значительную заболеваемость и смертность в ближайшие годы. Поэтому необходимы эффективные методы лечения для улучшения исхода у наиболее тяжелых пациентов. Тяжелое заболевание обычно возникает через несколько дней после появления симптомов, когда репликация вируса ослабевает, а чрезмерное воспаление в легочных альвеолах вызывает нарушения газообмена, вентиляции и перфузии крови в легких, что приводит к тяжелой гипоксии и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [4]. Тяжелое заболевание также имеетпризнаки системного синдрома выброса цитокинов (ССЦ), проявляющегося высокой температурой, повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, а также цитопенией периферической крови, хотя концентрация цитокиновв сыворотке крови значительно ниже, чем при классическом ССЦ. Действительно, классические провоспалительные цитокины интерлейкин IL-1 и IL-6 повышены в сыворотке крови тяжелобольных пациентов с COVID- 19, а их повышенные концентрации обуславливают повышенный риск необходимости механической вентиляции легких. В подтверждение роли основного воспаления было показано, что мощный противовоспалительный препарат дексаметазон улучшает выживаемость у тяжелобольных пациентов с COVID-19 и гипоксией [19-30].

Благодаря благоприятному профилю безопасности при лечении других форм ССЦ и аутовоспалительных заболеваний, блокада путей IL-1 и IL-6 использовалась в качестве целевой терапии для тяжелобольных пациентов с COVID-19 [5]. Другие исследователи ставят под сомнение клиническую значимость ССЦ при COVID-19-ассоциированном ОРДС, поскольку концентрация цитокинов низкая и трудно поддается клиническому измерению. Как упоминалось выше, было опубликованорандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с использованием антагониста рецептора ИЛ-1 анакинры, однако это исследование было преждевременно прекращено из-за отсутствия эффекта, тогда как другое РКИ (SAVE-MORE) сообщило о гораздо более благоприятном исходе лечения анакинрой по сравнению со стандартным лечением в день смертности у пациентов, отобранных по признаку высокого уровня растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы [17]. Было проведено несколько РКИ блокады IL-6 или IL-6R, но клинические результаты вмешательств были противоречивыми и были рассмотрены в мета-анализе. Только три РКИ показали снижение риска механической вентиляции или улучшение выживаемости у тяжелобольных пациентов, получавших антагонист IL-6R, однако вывод мета-анализа заключался в том, что во всех исследованиях, вместе взятых, наблюдался благоприятный эффект блокады IL6-R. Несогласованные результаты исследований могут быть обусловлены различиями в сроках проведения лечения [15,26,29,30].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить пользу применения препаратов блокирующих высвобождение IL-1 и IL-6 в условиях терапии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования (COV-AID) проводились в 16 больницах Бельгии по схеме 2 × 2 факториал для оценки блокады IL-1 в сравнении с отсутствием блокады IL-1 и блокады IL-6 в сравнении с отсутствием блокады IL-6. Оценка эффективности проводилась независимо для обеих рандомизаций. Априори мы предполагали отсутствие взаимодействия между IL-1 блокадой и IL-6 блокадой. В начале исследования наблюдался дефицит поставок различных

препаратов, блокирующих путь ИЛ-6, поэтому априори мы считали блокаду ИЛ-6R тоцилизумабом равной блокаде ИЛ-6 силтуксимабом [12,15,31].

Пациенты были старше 18 лет имели лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 с симптомами в период от 6 до16 дней, отношение парциального давления кислорода (PaO2) к фракции вдыхаемого кислорода (FiO2; отношение P:F) менее мм 350 рт. ст. на комнатном воздухе или менее 280 мм рт. ст. на дополнительном кислороде и двусторонние легочные инфильтраты [6-10]. Не существует общепринятого определения COVID-19-ассоциированного выброса цитокинов, но в качестве суррогатных биомаркеров пациенты должны были иметь либо однократное измерение концентрации ферритина более мкг/л2000 при включении в исследование, когда им немедленно требовался высокопоточный кислород или механическая вентиляция, либо концентрацию ферритина более 1000 мкг/л, которая увеличивалась в течение предыдущего 24 часа, либо лимфопению ниже нормы.

Включенные пациенты были распределены случайным образом с помощью рандомизации по блокам с переменным размером блока и стратификацией по центрам. Пациенты были распределены в соотношении 1:2 на анакинру или отсутствие блокады IL-1. Одновременно пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на илтуксимаб, тоцилизумаб или отсутствие блокады ИЛ-6. Рандомизация и последующий сбор данных проводились с помощью веб-системы REDCap [33].

Пациенты, включенные в группу блокады ИЛ-1, получали анакинру по 100 мг один раз в день подкожно в течение 28 дней или до выписки из больницы в дополнение к стандартному лечению. Если скорость гломерулярной фильтрации падала ниже мл/мин30 на 1□73 м², дозировка анакинры снижалась до 100 мг один раз в два дня. Пациенты, отнесенные к группе блокады IL-6, получали однократную внутривенную инъекцию либо силтуксимаба мг/кг11, либо тоцилизумаба мг/кг8 (не более 800 мг) в дополнение к стандартному лечению.

Включенные в программу пациенты проходили многократные ежедневные обследования, которые включали измерение прокальцитонина три раза в неделю. Дополнительные образцы газов артериальной крови собирались в дни 1, 6 и 15 после рандомизации и во время последующего наблюдения (через 10-20 недель после рандомизации) [11-14].

Большинство пациентов (42%), рандомизированных до августа 2020 года, получали гидроксихлорохин в соответствии со стандартом лечения, а большинство пациентов (84%), рандомизированных с августа 2020 года, получали дексаметазон в соответствии со стандартом лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании не смогли показать, что IL-1 или IL-6 антагонизм путей сокращает время до клинических проявлений улучшение или улучшение поддерживающих конечных вводимый на ранних стадиях заболевания у пациентов с гипоксией и COVID-19 с признаками ССЦ. Не было отмечено увеличения в инфекционных нежелательных явлениях или других проблемах безопасности связанные с применением анакинры, силтуксимаба или тоцилизумаба [16,17,18]. Пользы от блокады IL-1 с помощью анакинры не наблюдалось в другом РКИ у невентилируемых пациентов COVID-19 с гипоксической дыхательной недостаточностью и высоким уровнем СРБ. Это возможно, что выбранная доза анакинры была недостаточной, учитывая, что в обсервационных когортных исследованиях с более высокими дозами этого препарата сообщалось о более благоприятных эффектах. Интересно, однако, что в РКИ (SAVE- MORE), опубликованном в 2021 году, в котором использовалась та же схема лечения анакинрой, что и в COV-AID (подкожно, 100 мг один раз в день), сообщалось о впечатляющем 55% улучшении смертности на 28-й день у пациентов с умеренным и тяжелым COVID-19, предварительно отобранных по высоким концентрациям растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы. Таким образом, отбор пациентов

может иметь решающее значение для выявления тех, кому лечение анакинрой принесет пользу [32].

Несмотря на большие ожидания, несколько испытаний, в которых использовались препараты против ИЛ-6 в COVID- 19, не достигли первичной конечной точки, включая COV-AID. В испытании EMPACTA, хотя меньшее количество пациентов, получавших блокаду ИЛ-6, прогрессировало до механической вентиляции, это не привело к улучшению выживаемости [19]. В двух крупных платформенных исследованиях сообщалось об улучшении исходов при использовании блокады ИЛ-6. В исследовании RECOVERY наблюдалось увеличение выживаемости у пациентов с дыхательной недостаточностью и концентрацией CRP выше мг/л75, получавших тоцилизумаб [29]. Исследование REMAP-CAP показало увеличение числа дней без органной поддержки на 21- й день при использовании тоцилизумаба или сарилумаба у пациентов, которые находились на вентиляции легких или получали сердечно-сосудистую органную поддержку [26].

Противоречивые результаты при использовании анти-IL-6 препаратов могут быть объяснены характеристиками и тяжестью клинического состояния включенных в исследование пациентов, что отражается в различиях в исходе и смертности в группе стандартного лечения [38].

В платформенном испытании RECOVERY 28-дневная смертность составила 35%, а в платформенном испытании REMAP-CAP 28-дневная смертность составила 33% в группах стандартного ухода, в то время как смертность варьировалась от 2% до 20% в группах стандартного ухода в большинстве других клинических испытаний [19-23] и составила 10% в группе стандартного ухода в COV-AID. При более низкой смертности, обусловленной более глубоким пониманием болезни и улучшением стандартов лечения, становится все труднее доказать положительный эффект. Помимо частоты событий, на результат могут влиять различия в дизайне исследования или типе измерения результатов [12,31,37], или блокада IL-6 может быть наиболее эффективной в группах с очень высоким риском смерти. Однако исходные характеристики пациентов в RECOVERY были схожи с COV-AID, включая возраст, продолжительность симптомов и пребывания в больнице, концентрацию СРБ и тип респираторной поддержки, в то время как пациенты REMAP-CAP отличались только более высокой частотой механической вентиляции [26,29]. Возможно, на момент рандомизации у пациентов было больше коморбидности и необходимости в невентиляционной органной поддержке, измеряемой с помощью оценки системной органной недостаточности (SOFA) в платформенных исследованиях, в которых сообщалось о благоприятном исходе. В нашем исследовании оценка SOFA у большинства пациентов составляла 2-4 балла.

Поскольку блокирование цитокинов может повысить риск бактериальной и грибковой инфекции, пациенты с признаками активной коинфекции на момент рандомизации были исключены. Мы не уточняли, каким образом следует исключать активную коинфекцию, поэтому межлатеральная надежность может быть низкой. Пациенты, которые вряд ли выжили бы в течение 48 часов, были исключены, но поскольку это решение принималось отдельным врачом, принимавшим участие в исследовании, на клинических основаниях, без объективных критериев.

Стандарт лечения пациентов с COVID-19 изменился в ходе данного испытания. Использование ремдезивира и глюкокортикоидов было сбалансировано во всех группах лечения, что снизило риск предвзятости между группами. Анализ post-hoc пациентов, получавших или не получавших стероиды при рандомизации, не показал различий в результатах цитокиновой блокады.

ВЫВОДЫ

Исследование проводилось в бельгийской системе здравоохранения. Это может ограничить экстраполяцию результатов на другие популяции пациентов. Популяция пациентов была однородной и состояла преимущественно из европеоидных мужчин, поэтому необходимы

дополнительные данные для обобщения результатов на другие популяции пациентов, которые отличаются по полу и этническому разнообразию, хотя данные мета-анализа блокады IL-6R не показали влияния этнической принадлежности на эффективность [30].

Сигнализация IL-6 может быть модулирована несколькими способами [13]. Тоцилизумаб и сарилумаб связывают рецептор ИЛ-6, тогда как силтуксимаб связывает цитокин напрямую. Поскольку эти препараты могут иметь различные биологические эффекты, изучили гетерогенность между тоцилизумабом и силтуксимабом в группе анти-ИЛ-6 исследования. Принимая во внимание небольшой размер исследования в отношении этого вопроса, мы не увидели существенной разницы между различными стратегиями анти-IL-6 [34].

Это было РКИ с факториальным дизайном 2 × 2, что позволило одновременно оценить два цитокиновых вмешательства, при этом минимизировав количество пациентов, отнесенных к группе стандартного лечения. Благодаря факториальному дизайну некоторые пациенты получали двойное ингибирование цитокинового пути. Факторный дизайн по своей природе недостаточно эффективен для выявления взаимодействия между группами лечения. Однако в ходе заранее определенного анализа чувствительности не обнаружили доказательств изменения эффекта анти-ИЛ-1 или анти-ИЛ-6 при одновременном приеме тоцилизумаба-силтуксимаба или анакинры, хотя для проверки такого взаимодействия потребовалось бы гораздо большее число пациентов.

В выборке пациентов с COVID-19 и гипоксической дыхательной недостаточностью, признаками синдрома высвобождения цитокинов, низкой 28-дневной смертностью и низким баллом SOFA анти-IL-1 или анти-IL-6 препараты, назначенные на ранних стадиях заболевания, не сократили время до клинического улучшения [36]. Необходимы более крупные исследования или мета-анализы, включающие индивидуальные характеристики пациентов, чтобы определить, какие подгруппы пациентов подвержены риску повышенной смертности и могут получить пользу от лечения блокадой цитокинов.

Препараты, направленные на ИЛ-1 или ИЛ-6, не сокращали время до клинического улучшения в данной выборке пациентов с COVID-19, гипоксической дыхательной недостаточностью, низким баллом SOFA и низким исходным риском смертности.

Литература

1. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COPD-19: a rapid systemic review, meta-analysis and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Honey 2020; 8: 1233-44.

2. Jamarelos-Burbulis EJ, Nethea MG, Rovina N. et al. Complex immune dysregulation in patients with COVID-19 with severe respiratory failure. Cellular Microbe Host 2020; 27: 992-1000. e3.

3. Gerold T., Yurinovich V., Arnreich S. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict a COVID-19 ventilation meeting. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 128-36.e4.

4. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. Inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. National Med 2020; 26: 1636-43.

5. Aziz M., Fatima R., Assali R. Increased interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol 2020; 92: 2283-85.

6. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated Interleukin-6 Associated with Severity of COVID-19: A Meta-Analysis. J Med Virol 2021; 93: 35-37.Onogawa T. Local delivery of soluble interleukin-6 receptors to improve the outcome of alpha-toxin producing Staphylococcus aureus infection in mice. Immunobiology. 2005; 209(9):651–60. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.09.006.

7. Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, et al. Immunity-based biomarker signatures linked to mortality in COVID-19 patients. JCI Insight 2021; 6: 144455.Antonucci E., Fiaccadori E., Donadel lo K., et al. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. J Crit Care. 2014; 29(4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028

8. Nagant C, Ponthieux F, Smet J, et al. A

metric that combines early detection of cytokines accurately predicts the severity of COVID-19 and transfer to the intensive care unit. Int J Infect Dis 2020; 101: 342-45. Roderburg C, Trautwein C. Obesity and liver cancer: a key role for interleukin-6 and signal transducer and activator of transcription 3? Hepatology. 2010;51(5):1850–2. https://doi.org/10.1002/hep.23693.
9. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe disease COVID-19.Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: 812-21.
10. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 693-704. Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: A literature review. Blood Purif. 2018; 46(4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379.
11. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV et al. Association between systemic corticosteroid use and mortality in critically ill patients with COVID-19: A. JAMA 2020 meta-analysis; 324: 1330-41.
12. Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials in context. Lancet Respir Med 2021; 9: 655-64.
13. Jones SA, Hunter CA. Is IL-6 a Key Target Cytokine for COVID-19 Therapy? Nat Rev Immunol 2021; 21: 337-39.
14. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, et al. Serum IL-6 levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: an observational study. J Allergy Clin Immunol 2021; 147: 72-80.e8.
15. Matthay MA, Luetkemeyer AF. IL-6 receptor antagonist therapy in patients hospitalized for COVID-19: who, when and how? JAMA 2021; 326: 483-85.
16. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is the «cytokine storm» related to COVID-19? JAMA Intern Med 2020; 180: 1152-54.
17. Tharaux P-L, Pialoux G, Pavot A, et al. Effect of anakinra versus conventional treatment in adult hospital patients with COVID-19 and mild to moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomized controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 295-304.Tomkötter L., Erbes J., Trepte C., et etal.TheEffectsofPancreaticMicrocirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. Pancreas. 2016; 45(2): 248–253. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000440
18. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra depending on the level of soluble plasminogen receptor urokinase in plasma: a double-blind, randomized, controlled phase trial.3 Nat Med 2021; Published online May 18.https: // doi: 10.1038 / s41591-021-01499-z.
19. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 2333-44.
20. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab versus conventional treatment in adults hospitalized with COVID-19 and moderate to severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 32-40.
21. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021; 384: 1503-16.
22. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicenter, randomized, controlled, phase trial. 3 Lancet Respir Med 2021; 9: 511-21.
23. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. The effect of tocilizumab on clinical outcomes over 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: a randomized controlled trial. BMJ 2021; 372: n84.
24. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19:randomized, double-blind, placebo-controlled phase study.3Lancet Respir Med 2021; 9: 522-32.
25. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021; 384: 20-30.
26. 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; 384: 1491-502.
27. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Front Med 2021; 15: 486-94.Dai S.R., Li Z., Zhang J.B. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification. Int J Artif Organs 2015; 38(4): 192–198. DOI: 10.5301/ijao.5000406.
28. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab versus standard treatment on clinical deterioration in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 24-31.
29. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397: 1637-45.
30. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association between IL-6 antagonist use and mortality in patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. JAMA 2021;326: 499-518.
31. Dodd LE, Freidlin B, Korn EL. Platform Challenges - Beware of the Incomparable Control Group. N Engl J Med 2021; 384: 1572-73.
32. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. Global clinical measure of fitness and fragility in older adults. CMAJ 2005; 173: 489-95.
33. Maes B, Bosteels C, De Leeuw E, et al. Treatment of critically ill COVID-19 patients with anti-interleukin drugs (COV-AID): a structured summary of the study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2020; 21: 468.
34. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. J Biomed Inform 2019; 95: 103208.
35. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) is a metadata-driven methodology and workflow to provide information support for translational research. J Biomed Inform 2009; 42: 377-81.
36. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome and hyperinflammation:retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2:e325-31.
37. Collignon O, Burman CF, Posch M, Schiel A. Collaborative Platform Trials for COVID-19: Methodological and Regulatory Considerations for Better Community Outcome. Clin Pharmacol Ther 2021; 110: 311-20.
38. Wilson JG, Calfee CS. ARDS subphenotypes: understanding the heterogeneous syndrome. Crit Care 2020; 24: 102.Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Polglase GR, Pillow JJ, Cheah FC, et al. IL-1 mediates pulmonary and systemic inflammatory responses to chorioamnionitis induced by lipopolysaccharide. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(10):955–61. https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1728OC.

REFERENCES

1. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COPD-19: a rapid systemic review, meta-analysis and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Honey 2020; 8: 1233-44.
2. Jamarelos-Burbulis EJ, Nethea MG, Rovina N. et al. Complex immune dysregulation in patients with COVID-19 with severe respiratory failure. Cellular Microbe Host 2020; 27: 992-1000.e3.
3. Gerold T., Yurinovich V., Arnreich S. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict a COVID-19 ventilation meeting. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 128-36.e4.
4. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. Inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. National Med 2020; 26: 1636-43.
5. Aziz M., Fatima R., Assali R. Increased interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol 2020; 92: 2283-85.
6. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated Interleukin-6 Associated with Severity of COVID-19: A Meta-Analysis. J Med Virol 2021; 93: 35-37.Onogawa T. Local delivery of soluble interleukin-6 receptors

to improve the outcome of alpha-toxin producing Staphylococcus aureus infection in mice. Immunobiology. 2005;209(9):651–60. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.09.006.
7. Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, et al. Immunity-based biomarker signatures linked to mortality in COVID-19 patients. JCI Insight 2021; 6: 144455.Antonucci E., Fiaccadori E., Donadel lo K., et al. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. J Crit Care. 2014; 29(4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028
8. Nagant C, Ponthieux F, Smet J, et al. A metric that combines early detection of cytokines accurately predicts the severity of COVID-19 and transfer to the intensive care unit. Int J Infect Dis 2020; 101: 342-45. Roderburg C, Trautwein C. Obesity and liver cancer: a key role for interleukin-6 and signal transducer and activator of transcription 3? Hepatology. 2010;51(5):1850–2. https://doi.org/10.1002/hep.23693.
9. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe disease COVID-19.Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: 812-21.
10. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 693-704. Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: A literature review. Blood Purif. 2018; 46(4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379.
11. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV et al. Association between systemic corticosteroid use and mortality in critically ill patients with COVID-19: A. JAMA 2020 meta-analysis; 324: 1330-41.
12. Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials in context. Lancet Respir Med 2021; 9: 655-64.

13. Jones SA, Hunter CA. Is IL-6 a Key Target Cytokine for COVID-19 Therapy? Nat Rev Immunol 2021; 21: 337-39.
14. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, et al. Serum IL-6 levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: an observational study. J Allergy Clin Immunol 2021; 147: 72-80.e8.
15. Matthay MA, Luetkemeyer AF. IL-6 receptor antagonist therapy in patients hospitalized for COVID-19: who, when and how? JAMA 2021; 326: 483-85.
16. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is the «cytokine storm» related to COVID-19? JAMA Intern Med 2020; 180: 1152-54.
17. Tharaux P-L, Pialoux G, Pavot A, et al. Effect of anakinra versus conventional treatment in adult hospital patients with COVID-19 and mild to moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomized controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 295-304.Tomkötter L., Erbes J., Trepte C., et al. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. Pancreas. 2016; 45(2): 248–253. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000440
18. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra depending on the level of soluble plasminogen receptor urokinase in plasma: a double-blind, randomized, controlled phase trial.3 Nat Med 2021; Published online May 18.https: // doi: 10.1038 / s41591-021-01499-z.
19. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 2333-44.
20. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab versus conventional treatment in adults hospitalized with COVID-19 and moderate to severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 32-40.
21. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021; 384: 1503-16.
22. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicenter, randomized, controlled, phase trial. 3 Lancet Respir Med 2021; 9: 511-21.
23. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC,

The effect of tocilizumab on clinical outcomes over 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: a randomized controlled trial. BMJ 2021; 372: n84.
24. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19:randomized, double-blind, placebo-controlled phase study.3Lancet Respir Med 2021; 9: 522-32.
25. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021; 384: 20-30.
26. 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; 384: 1491-502.
27. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Front Med 2021; 15: 486-94.
Dai S.R., Li Z., Zhang J.B. Serum interleukin 17 as an early prognostic biomarker of severe acute pancreatitis receiving continuous blood purification. Int J Artif Organs 2015; 38(4): 192–198. DOI: 10.5301/ijao.5000406.
28. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab versus standard treatment on clinical deterioration in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 24-31.
29. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397: 1637-45.
30. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association between IL-6 antagonist use and mortality in patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. JAMA 2021;326: 499-518.
31. Dodd LE, Freidlin B, Korn EL. Platform Challenges - Beware of the Incomparable Control Group. N Engl J Med 2021; 384: 1572-73.
32. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. Global clinical measure of fitness and fragility in older adults. CMAJ 2005; 173: 489-95.
33. Maes B, Bosteels C, De Leeuw E, et al. Treatment of critically ill COVID-19 patients with anti-interleukin drugs (COV-AID): a structured summary of the study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2020; 21: 468.
34. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. J Biomed Inform 2019; 95: 103208.
35. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) is a metadata-driven methodology and workflow to provide information support for translational research. J Biomed Inform 2009; 42: 377-81.
36. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome and hyperinflammation:retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2:e325-31.
37. Collignon O, Burman CF, Posch M, Schiel A. Collaborative Platform Trials for COVID-19: Methodological and Regulatory Considerations for Better Community Outcome. Clin Pharmacol Ther 2021; 110: 311-20.
38. Wilson JG, Calfee CS. ARDS subphenotypes: understanding the heterogeneous syndrome. Crit Care 2020; 24: 102.Kallapur SG, Nitsos I, Moss TJ, Polglase GR, Pillow JJ, Cheah FC, et al. IL-1 mediates pulmonary and systemic inflammatory responses to chorioamnionitis induced by lipopolysaccharide. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(10):955–61. https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1728OC.

Сведения об авторах

Скоробогатый Р.В.
Ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
email: skorik.ruster@rambler.ru