



Клиническая эффективность ингибирования рецептора интерлейкина-6 при COVID-19 левелимабом и перспективы его применения при синдроме высвобождения цитокинов другой ЭТИОЛОГИИ

Н.В. Ломакин¹, Б.А. Бакиров², Г.Х. Мусаев³, В.В. Попов^{4,5}, Е.А. Смолярчук⁶, Ю.Н. Линькова⁷, Д.В. Богдан⁷, А.В. Еремеева⁷, П.С. Пухтинская⁷, М.А. Морозова⁷, А.В. Зинкина-Орихан⁷, А.А. Луцкий^{7,✉}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, 450008, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница им. А.В. Вишневского», ул. Ляхова, д. 47, Махачкала, Республика Дагестан, 367026, Российская Федерация

⁴ Медицинский институт непрерывного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Волоколамское шоссе, д. 11, Москва, 125080, Российская Федерация

⁵ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1, Москва, 109386, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

⁷ Акционерное общество «БИОКАД», ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89, п. Стрельна, Санкт-Петербург, 198515, Российская Федерация

✉ Антон Александрович Луцкий; lustkii@biocad.ru

Резюме

Смертность при COVID-19 ассоциирована с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Левелимаб — моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 с доказанной клинической эффективностью у пациентов с тяжелым течением COVID-19. **Цель работы:** уточнить ассоциацию тяжести клинических проявлений COVID-19 и эффективности левелимаба с уровнем ИЛ-6 и определить возможность применения левелимаба при других состояниях, сопровождающихся синдромом высвобождения цитокинов. **Материалы и методы:** для подгруппового анализа использованы данные пациентов с COVID-19, участников клинического исследования CORONA, у которых был определен исходный уровень ИЛ-6. Подгруппы были

сформированы на основании исходных значений уровня ИЛ-6: ≤ 5 пг/мл (нормальный уровень) и >5 пг/мл (повышенный уровень). Подгрупповой анализ включал описательную статистику и динамику клинико-лабораторных параметров пациентов изучаемых подгрупп на этапе скрининга, в день введения исследуемого препарата и далее до 14 суток. Сравнение долей пациентов, которым потребовалось назначение терапии спасения, было выполнено точным тестом Фишера. **Результаты:** в анализ включили 91 пациента (47 из группы пациентов, получивших левилимаб, и 44 из группы пациентов, получивших плацебо). Исходно повышенный уровень ИЛ-6 наблюдался у 31 (66%) из 47 в группе пациентов, получивших левилимаб, и 29 (48,4%) из 44 в группе пациентов, получивших плацебо. У пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 наблюдались более выраженные клинические проявления пневмонии и отклонения показателей маркеров воспаления. Высокий уровень ИЛ-6 был ассоциирован с необходимостью назначения терапии спасения (ОШ=3,714; 95% ДИ 1,317–9,747; $p=0,0183$), в большей степени в группе пациентов, получивших плацебо (ОШ=8,889; 95% ДИ 2,098–33,31; $p=0,0036$), в которой также наблюдались длительно сохраняющиеся отклонения клинико-лабораторных параметров. **Выводы:** ИЛ-6 является одним из важнейших элементов патогенеза синдрома высвобождения цитокинов при COVID-19 и других состояниях. Повышенный уровень ИЛ-6 ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19. Ингибирование рецепторов ИЛ-6 левилимабом приводит к клиническому улучшению у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что позволяет предположить эффективность левилимаба в качестве патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов различной этиологии.

Ключевые слова: левилимаб; COVID-19; интерлейкин-6; синдром высвобождения цитокинов; острый респираторный дистресс-синдром; синдром гипервоспаления; патогенетическая терапия

Для цитирования: Ломакин Н.В., Бакиров Б.А., Мусаев Г.Х., Попов В.В., Смолярчук Е.А., Линькова Ю.Н., Богдан Д.В., Еремеева А.В., Пухтинская П.С., Морозова М.А., Зинкина-Орихан А.В., Луцкий А.А. Клиническая эффективность ингибирования рецептора интерлейкина-6 при COVID-19 левилимабом и перспективы его применения при синдроме высвобождения цитокинов другой этиологии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022;22(4):446–459. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-4-446-459>

Levilimab clinical efficacy for interleukin-6 receptor inhibition in COVID-19 and its potential for treating cytokine release syndrome of other aetiologies

N.V. Lomakin¹, B.A. Bakirov², G.H. Musaev³, V.V. Popov^{4,5}, E.A. Smolyarchuk⁶, Yu.N. Linkova⁷, D.V. Bogdan⁷, A.V. Ereemeeva⁷, P.S. Pukhtinskaia⁷, M.A. Morozova⁷, A.V. Zinkina-Orikhan⁷, A.A. Lutckii⁷✉

¹ Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, 3 Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450008, Russian Federation

³ A.V. Vishnevsky Republican Clinical Hospital, 47 Lyakhova St., Makhachkala, Republic of Dagestan 367026, Russian Federation

⁴ Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (BIOTECH University), 11 Volokolamskoye Hwy, Moscow 125080, Russian Federation

⁵ N.A. Semashko Railroad Clinical Hospital, 23/1 Stavropolskaya St., Moscow 109386, Russian Federation

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

⁷ BIOCAD JSC, room 89, 38/1 Svyazi St., Strelina, St. Petersburg 198515, Russian Federation

✉ Anton A. Lutskii; lutskii@biocad.ru

Abstract

The COVID-19 mortality is associated with an increase in interleukin-6 (IL-6) levels. Levilimab is an anti-IL-6 receptor antibody with proven clinical efficacy in patients with severe COVID-19. **The aim of the study** was to assess the association of COVID-19 severity and levilimab effectiveness with IL-6 levels and to explore the potential for using levilimab in other conditions accompanied by cytokine release syndrome. **Materials and methods:** the subgroup analysis was based on the data of COVID patients with known baseline IL-6 levels from the CORONA clinical study. Subgroups were formed according to baseline IL-6 levels: ≤ 5 pg/mL (normal) and > 5 pg/mL (elevated). The subgroup analysis included descriptive statistics of the patients and time courses of their clinical and laboratory findings (at screening, on the day of investigational product administration, and further until day 14). In order to compare the percentages of patients who had required rescue therapy, the authors used Fisher's exact test. **Results:** the subgroup analysis included 91 patients (47 from the levilimab group and 44 from the placebo group). At baseline, the authors observed elevated levels of IL-6 in 31/47 (66%) subjects in the levilimab group and 29/44 (48.4%) subjects in the placebo group. The subjects with elevated IL-6 demonstrated more pronounced clinical signs of pneumonia and abnormalities in inflammatory markers. Elevated baseline IL-6 levels were associated with the need for rescue therapy (OR=3.714; 95% CI: 1.317–9.747; $p=0.0183$); this association was stronger in the placebo group (OR=8.889; 95% CI: 2.098–33.31; $p=0.0036$). Also, the placebo group showed long-term abnormalities in the clinical and laboratory findings. **Conclusions:** IL-6 is one of the key elements in the pathogenesis of cytokine release syndrome related to COVID-19 and other conditions. Elevated IL-6 levels are associated with the severity of COVID-19. Inhibition of IL-6 receptors by levilimab leads to clinical improvement in patients with severe COVID-19, suggesting the effectiveness of levilimab in pathogenesis-oriented therapy for cytokine release syndrome of other aetiologies.

Key words: levilimab; COVID-19; interleukin-6; cytokine release syndrome; acute respiratory distress syndrome; hyperinflammatory syndrome; pathogenesis-oriented therapy

For citation: Lomakin N.V., Bakirov B.A., Musaev G.H., Popov V.V., Smolyarchuk E.A., Linkova Yu.N., Bogdan D.V., Eremeeva A.V., Pukhtinskaia P.S., Morozova M.A., Zinkina-Orikhan A.V., Lutskii A.A. Levilimab clinical efficacy for interleukin-6 receptor inhibition in COVID-19 and its potential for treating cytokine release syndrome of other aetiologies. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(4):446–459. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-4-446-459>

Введение

Появление и быстрое глобальное распространение коронавируса 2 типа, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), возбудителя новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, COVID-19), привело к беспрецедентному кризису здравоохранения во всем мире. 11 марта 2020 г. распространение COVID-19 было классифицировано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как пандемия¹.

Основная причина смерти при COVID-19 – острый респираторный дистресс-синдром

(ОРДС), причиной которого является избыточный ответ иммунной системы на инфицирование коронавирусом, проявляющийся в развитии гиперцитокинемии («цитокиновый шторм»). Первые исследования (2019–2020 гг.) показали, что тяжесть течения COVID-19 ассоциирована с повышенным уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) и других провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-8 и хемокинов [1–3].

Известно [4], что применение моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (ИЛ-6Р) эффективно подавляет синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), который развивается

¹ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

при использовании CAR-T терапии в онкологии. Однократное введение ингибитора ИЛ-6Р позволяет купировать СВЦ у 69% пациентов.

Левелимаб является рекомбинантным моноклональным антителом к ИЛ-6Р. В ходе доклинических и клинических исследований было установлено, что препарат высокоэффективно блокирует ИЛ-6Р. Это проявляется изменением концентрации фармакодинамических маркеров — нарастанием концентрации растворимого ИЛ-6Р и непосредственно ИЛ-6, а также снижением уровня С-реактивного белка. Кроме того, продемонстрировано эффективное подавление левелимабом выраженности воспаления при активном ревматоидном артрите, для лечения которого препарат разрабатывался до начала пандемии [5].

Расширение представлений о патогенезе новой коронавирусной инфекции послужило основанием для пересмотра потенциальных показаний к применению левелимаба и проведения клинического исследования CORONA, которое подтвердило его эффективность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [6, 7].

В настоящей статье приводятся результаты подгруппового анализа, проведенного с целью уточнения ассоциации тяжести клинических проявлений COVID-19 с уровнем ИЛ-6, а также определения эффективности терапии левелимабом в подгруппах пациентов с нормальным и высоким уровнем ИЛ-6. Кроме этого, представлен краткий обзор литературы с целью сопоставления результатов подгруппового анализа с результатами других исследований и определения потенциала применения левелимаба при состояниях, сопровождающихся гипервоспалением, в основе патогенеза которых лежит СВЦ.

Цель работы — уточнить ассоциацию тяжести клинических проявлений COVID-19 и эффективности левелимаба с уровнем интерлейкина-6 и определить возможность применения левелимаба при других состояниях, сопровождающихся синдромом высвобождения цитокинов. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- провести подгрупповой анализ характеристик клинического течения COVID-19 и эффективности левелимаба у пациентов с нормальным и высоким уровнем ИЛ-6;

- провести оценку вовлеченности ИЛ-6 в патогенез СВЦ различной этиологии (на основании данных литературы) и определить возможность применения левелимаба при других состояниях, сопровождающихся синдромом высвобождения цитокинов.

Материалы и методы

Для дизайна настоящего исследования и проведения подгруппового анализа использованы данные участников клинического исследования CORONA [6].

Исследование CORONA представляло собой многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с адаптивным дизайном (ClinicalTrials.gov: NCT04397562)². Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association, WMA)³ и требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP)⁴. Исследование было одобрено Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 216, от 21 апреля 2020 г.) и локальными этическими комитетами исследовательских центров. Включение пациентов в исследование осуществлялось после получения письменного информированного согласия или по решению консилиума независимых врачей, если на момент включения в исследование пациент не мог самостоятельно принять решение из-за текущего состояния здоровья или проводимой лечебной терапии. При этом пациент или его законный представитель в кратчайшие сроки ставились в известность об исследовании. В случае если в дальнейшем состояние пациента улучшалось, у него запрашивалось согласие на продолжение участия в исследовании.

Исследование проводили с апреля по август 2020 г. в 12 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. В исследовании приняли участие 206 пациентов, из них 204 вводили исследуемый препарат (ИП): 103 человека получили левелимаб и 101 — плацебо. В исследовании принимали участие женщины и мужчины в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные с тяжелой формой COVID-19. Пациентов, соответствующих критериям отбора в исследо-

² A Clinical Trial of the efficacy and safety of levilimab (BCD-089) in patients with severe COVID-19 (CORONA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397562>

³ WMA Declaration of Helsinki — ethical principles for medical research involving human subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

⁴ ICH harmonised guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2), dated 9 November 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

вание, случайным образом распределяли (1:1) в одну из двух групп, и они получали в сочетании со стандартной терапией левилимаб в дозе 324 мг подкожно (группа пациентов, получивших левилимаб) или плацебо (группа пациентов, получивших плацебо). Пациенты, клиническое состояние которых ухудшалось, по решению врача-исследователя получали однократное открытое введение левилимаба в дозе 324 мг подкожно в качестве терапии спасения.

Первичной конечной точкой эффективности являлась оценка показателя «Доля пациентов с устойчивым клиническим улучшением по 7-категориальной порядковой шкале (7-category ordinal scale⁵) на 14 сут после введения исследуемого препарата». Достижениями устойчивого клинического улучшения считались пациенты с улучшением на ≥ 2 балла по 7-категориальной порядковой шкале и/или достигшие категории 1 («Выписан») или категории 2 («Госпитализирован, не требует оксигенотерапии и не требует другой медицинской помощи»).

Ранее проведенное исследование [6] показало, что эффект левилимаба в сочетании со стандартной терапией превосходит действие плацебо в сочетании со стандартной терапией в отношении достижения устойчивого клинического улучшения, предотвращения нарастания тяжести течения заболевания и, как следствие, необходимости перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также сокращает длительность госпитализации, что свидетельствует об эффективности исследуемой терапии. Разница в частоте достижения устойчивого клинического улучшения между группами пациентов, получавшими левилимаб и плацебо, составила 20,39% с 97,5% доверительным интервалом (ДИ) (7,04–100,0); $p=0,0017$ (односторонний критерий хи-квадрат Пирсона).

Оценка динамики отдельных ключевых фармакодинамических маркеров (скорость оседания эритроцитов – СОЭ, С-реактивный белок – СРБ, ИЛ-6) продемонстрировала эффективность применяемой терапии левилимабом в отношении снижения активности воспалительного процесса. Анализ данных по безопасности применения левилимаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что препарат обладает благоприятным профилем безопасности, который соответствует известным данным о препаратах группы ингибиторов ИЛ-6Р. Таким образом, в совокупности результаты исследо-

вания [6] показали, что ингибирование ИЛ-6Р с помощью левилимаба является эффективным методом лечения у пациентов с коронавирусной инфекцией.

В подгрупповой анализ, лежащий в основе настоящей работы, включены пациенты, у которых был определен уровень ИЛ-6 до введения исследуемого препарата (левилимаб/плацебо). Анализируемые подгруппы были сформированы на основании исходных значений уровня ИЛ-6: ≤ 5 пг/мл и >5 пг/мл. Пороговое значение 5 пг/мл было выбрано по результатам метаанализа, отражающего уровень ИЛ-6 у здоровых людей [8, 9].

Подгрупповой анализ включал описательную статистику и динамику клинико-лабораторных показателей. По эпидемическим причинам, в том числе в связи со сложностью доставки образцов из «красных» зон инфекционных стационаров, все лабораторные исследования в соответствии с протоколом выполнялись в локальных лабораториях исследовательских центров.

Оценка эффективности левилимаба проведена по дополнительной конечной точке – доле пациентов, потребовавших назначения терапии спасения. Сравнение долей в подгруппах пациентов с нормальным и повышенным уровнем ИЛ-6 выполнено точным тестом Фишера [10], также рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Частотные показатели представлены в виде процентов. Непрерывные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Обработка и анализ данных, подготовка рисунков были выполнены с использованием программ Microsoft Excel 365 и GraphPad Prism 9.4.

Результаты и обсуждение

Подгрупповой анализ характеристик клинического течения COVID-19 и эффективности левилимаба у пациентов с нормальным и высоким уровнем ИЛ-6

Исследование уровня ИЛ-6 выполнялось в 5 исследовательских центрах. Всего исходный уровень ИЛ-6 был определен у 91 пациента (47 в группе пациентов, получивших левилимаб, и 44 в группе пациентов, получивших плацебо). Повышенный уровень ИЛ-6 (>5 пг/мл) наблюдался у 60 из 91 пациента (65,5%): у 31 из 47 пациентов, получивших левилимаб (66%), и у 29 из 44 пациентов, получивших плацебо (48,4%). Исходные характеристики пациентов в подгруппах представлены в таблице 1.

⁵ A Clinical Trial of the efficacy and safety of levilimab (BCD-089) in patients with severe COVID-19 (CORONA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397562>

В подгруппе пациентов с нормальным уровнем ИЛ-6 женщин было больше, чем в подгруппе с высокими концентрациями цитокина. Средние значения возраста и индекса массы тела были сопоставимы между подгруппами.

У пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6 наблюдались исходно более высокие значения лабораторных показателей, отражающих активность воспаления (СОЭ, СРБ и ИЛ-6), а также более выраженные клинические проявления пневмонии: выше значения температуры тела и ниже показатель сатурации, 24 (40%) из 60 пациентов требовали проведения оксигенотерапии (табл. 1).

Как следствие, пациентам с высоким уровнем ИЛ-6 терапия спасения (однократное открытое введение левилимаба пациентам с клиническим ухудшением) назначалась значимо чаще по сравнению с пациентами, у которых уровень ИЛ-6 был нормальным – 25 (41,7%) из 60 и 5 (16,1%) из 31 соответственно (ОШ=3,714; 95% ДИ 1,317–9,747; $p=0,0183$; рис. 1). Максимальная выраженность этих различий наблюдалась у пациентов, изначально получивших плацебо в сочетании со стандартной терапией. В этой группе потребовали назначения терапии спасения 20 (69%) из 29 пациентов с высоким уровнем ИЛ-6 и 3 (20%) из 15 пациентов с нормальным

уровнем ИЛ-6 (ОШ=8,889; 95% ДИ 2,098–33,31; $p=0,0036$; рис. 1). Пациенты, которые получили левилимаб в сочетании со стандартной терапией, нуждались в назначении терапии спасения в целом реже, и в этой группе различия в частоте назначения терапии спасения между подгруппами пациентов с высоким и нормальным уровнем ИЛ-6 были минимальными (ОШ=1,346; 95% ДИ 0,2238–7,409; $p>0,05$; рис. 1).

Отсутствие различий в частоте назначения терапии спасения между подгруппами в группе пациентов, получивших левилимаб, вероятно, обусловлено тем, что первоначальное введение левилимаба вызывало подавление воспаления у большинства пациентов в данной группе. При этом у небольшого числа пациентов, которым потребовалось назначение терапии спасения, тяжесть COVID-19 могла быть обусловлена как изначально более высоким уровнем ИЛ-6, так и другими причинами. Пациенты, получившие плацебо, изначально не получали левилимаб, в связи с чем наблюдавшаяся у них тяжесть состояния (и потребность в терапии спасения) была ассоциирована с повышенным уровнем ИЛ-6.

Анализ динамики клинико-лабораторных параметров выявил более выраженные и длительно сохраняющиеся отклонения (лихорадка,

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Baseline patient characteristics

Параметр <i>Parameters</i>	Подгруппа с уровнем ИЛ-6 <i>Subgroup IL-6 levels</i>	Общая группа <i>Total group</i>	Группа пациентов, получавших <i>Patient groups</i>	
			левилимаб <i>levilimab</i>	плацебо <i>placebo</i>
Число включенных в анализ пациентов, n (%) <i>Number of patients analysed, n (%)</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	60 (65,9)	31 (66)	29 (65,9)
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	31 (34,1)	16 (34)	15 (34,1)
Женщины, n (%) <i>Females, n (%)</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	27 (45)	11 (35,5)	16 (55,2)
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	20 (64,5)	10 (62,5)	10 (66,7)
Мужчины, n (%) <i>Males, n (%)</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	33 (55)	20 (64,5)	13 (44,8)
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	11 (35,5)	6 (37,5)	5 (33,3)
Возраст, лет <i>Age, years</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	60,1±12,6	61,9±14,1	58,2±10,6
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	58,1±9,0	55,9±11,2	60,5±5,5
ИМТ <i>BMI</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	28,9±6,1	28,9±6,8	28,9±5,4
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	30,2±3,9	30,3±4,4	30,0±3,5

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Параметр <i>Parameters</i>	Подгруппа с уровнем ИЛ-6 <i>Subgroup IL-6 levels</i>	Общая группа <i>Total group</i>	Группа пациентов, получавших <i>Patient groups</i>	
			левелимаб <i>levilimab</i>	плацебо <i>placebo</i>
Время от начала лихорадки до госпитализации, сут <i>Time from fever onset to hospitalisation, days</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	5,6±3,2	5,7±3,7	5,6±2,7
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	5,6±3,0	5,6±3,0	5,7±3,1
Время от госпитализации до введения ИП, сут <i>Time from hospitalisation to IP administration, days</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	5,1±4,8	5,7±4,8	4,5±4,7
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	5,7±4,3	5,9±4,6	5,5±4,1
Температура тела, °C <i>Body temperature, °C</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	37,8±0,9	37,6±1,0	37,9±0,8
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	37,3±0,7	37,2±0,7	37,3±0,6
Сатурация кислородом, % <i>Oxygen saturation, %</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	90,8±4,0	90,3±4,4	91,3±3,5
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	92,5±2,1	92,5±2,4	92,5±1,8
Количество лимфоцитов, ×10 ⁹ /л <i>Lymphocyte count, ×10⁹/L</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	1,3±0,6	1,2±0,7	1,4±0,4
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	1,4±0,7	1,5±0,8	1,2±0,4
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч <i>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	46,6±27,0	48,4±28,7	44,7±25,4
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	31,7±19,7	27,2±19,3	36,5±19,7
Уровень С-реактивного белка, мг/л <i>C-reactive protein level, mg/L</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	63,7±54,5	50,7±40,8	77,5±64,0
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	16,0±18,0	18,4±21,8	13,6±13,1
Уровень ИЛ-6, пг/мл <i>IL-6 level, pg/mL</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	30,1±27,1	23,0±22,1	37,6±30,1
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	1,8±1,4	2,0±1,5	1,6±1,2
Клинический статус пациентов по 7-категориальной порядковой шкале <i>Patients' profile according to 7-Category Ordinal Scale of Clinical Status</i>				
Госпитализирован, не требует оксигенотерапии, требует другой медицинской помощи, n (%) <i>Hospitalised, not requiring supplemental oxygen, but requiring other medical care, n (%)</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	36 (60)	20 (64,5)	16 (55,2)
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	28 (90,3)	13 (81,3)	15 (100)
Госпитализирован, требует оксигенотерапии, n (%) <i>Hospitalised, requiring supplemental oxygen, n (%)</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	23 (38,3)	11 (35,5)	12 (41,4)
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	3 (9,7)	3 (18,8)	0 (0)
Госпитализирован, требует высокопоточной оксигенации или неинвазивной ИВЛ, n (%) <i>Hospitalised, requiring non-invasive ventilation or high-flow oxygen devices, n (%)</i>	>5 пг/мл <i>>5 pg/mL</i>	1 (1,7)	0 (0)	1 (3,4)
	≤5 пг/мл <i>≤5 pg/mL</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание. Представлены средние значения ± стандартное отклонение, если не указано иного. ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИМТ — индекс массы тела; ИП — исследуемый препарат; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Note. If not indicated otherwise, the table shows means ± standard deviations. IL-6—interleukin-6; BMI—body mass index; IP—investigational product.

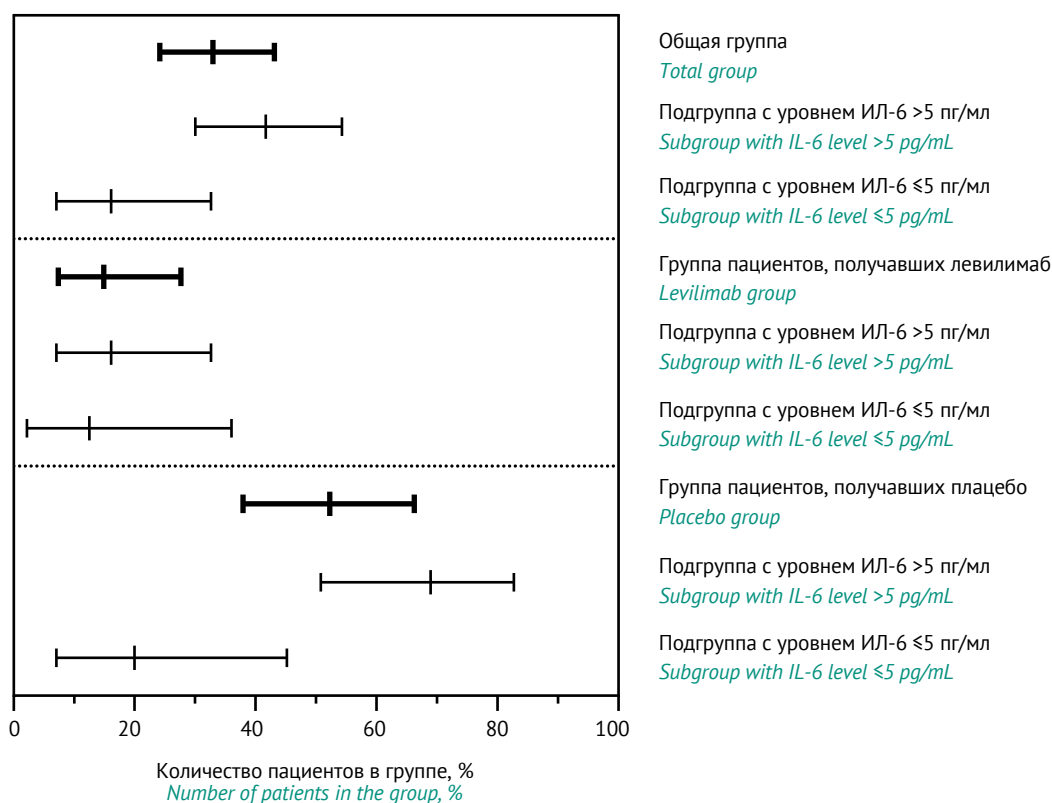


Рис. 1. Доля (%) пациентов, которым потребовалось назначение терапии спасения в подгруппах пациентов с повышенным (>5 пг/мл) и нормальным (≤5 пг/мл) уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6). На графике представлены 95% доверительные интервалы (ДИ).

Fig. 1. Percentages of patients (%) who required rescue therapy in the subgroups with elevated (>5 pg/mL) and normal (≤5 pg/mL) interleukin-6 (IL-6) levels. The figure shows 95% confidence intervals (CI).

сатурация, СО₂ и уровень СРБ) в подгруппе с высоким уровнем ИЛ-6, наиболее выраженные в группе пациентов, получивших плацебо (рис. 2). Обращают на себя внимание более низкие значения сатурации в подгруппе с высоким уровнем ИЛ-6, сохраняющиеся до 14 сут наблюдения (рис. 2В).

Рост уровня ИЛ-6 после введения моноклональных антител против ИЛ-6Р (рис. 2F) является фармакодинамическим маркером и обусловлен блокадой рецептора. При нарушении процесса связывания цитокина с заблокированным рецептором уровень его в циркуляции повышается [11, 12]. Проведенный анализ показал, что у пациентов подгруппы с исходно высоким ИЛ-6 наблюдается более выраженный рост уровня цитокина в крови после ингибирования его рецептора, что связано с механизмом действия препарата [11, 12].

Выявленная ассоциация между повышенным уровнем ИЛ-6 и более высокими значениями температуры тела, СО₂, уровня СРБ, меньшими значениями сатурации и большей частотой потребности в оксигенотерапии и в терапии спасения позволяет заключить, что в популяции

пациентов, принимавших участие в исследовании, высокий уровень ИЛ-6 связан с выраженностью воспаления и тяжестью клинических проявлений COVID-19, что согласуется с данными литературы [13, 14]. Известно, что гиперпродукция ИЛ-6 является ключевым элементом патогенеза при тяжелом и критическом течении COVID-19 [15], ассоциирована с уровнем вирусемии [16] и риском клинического ухудшения состояния пациентов [17, 18].

Оценка вовлеченности ИЛ-6 в патогенез синдрома высвобождения цитокинов различной этиологии

Ассоциированный с COVID-19 СВЦ имеет сходную клиническую картину и ряд общих патогенетических аспектов с другими состояниями, сопровождающимися гипертоспалением, такими как: вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов (САМ), САМ-подобный синдром при сепсисе и другими. Проведенное B.J. Webb с соавт. [19] когортное исследование, дополненное анализом опубликованных между 1990 и 2022 гг. данных литературы, отражающих клиническую картину таких

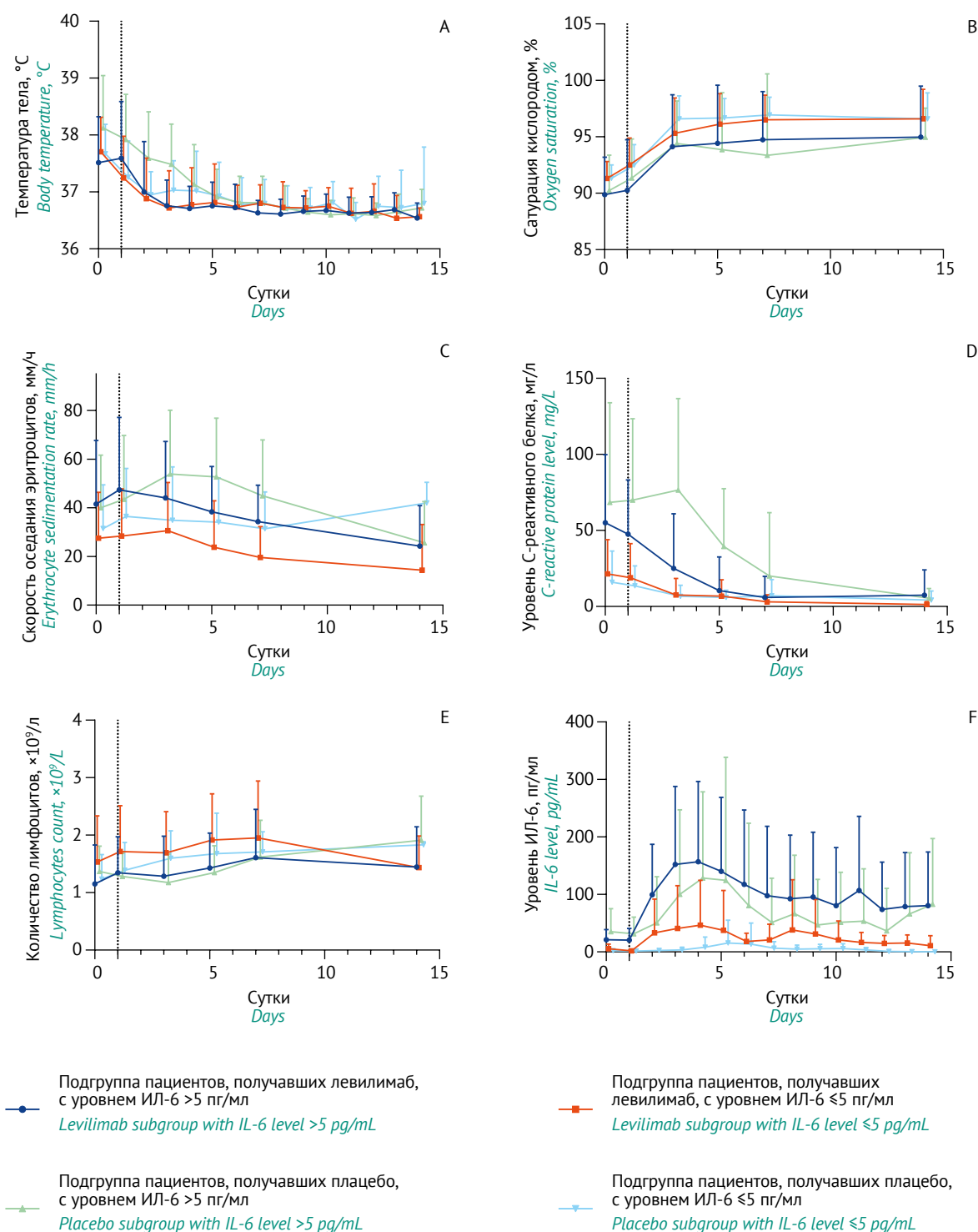


Рис. 2. Динамика клинико-лабораторных параметров пациентов изучаемых подгрупп на этапе скрининга (0 сут), в день введения исследуемого препарата (1 сут) и далее до 14 сут. А – температура тела, В – сатурация крови, С – скорость оседания эритроцитов, D – концентрация С-реактивного белка в крови, E – количество лимфоцитов крови, F – концентрация ИЛ-6 в крови. Показаны средние значения и стандартные отклонения. Вертикальная пунктирная линия обозначает день введения препарата.

Fig. 2. Time courses of clinical and laboratory findings of subgroup patients at screening (day 0), on the day of investigational product (IP) administration (day 1), and until day 14. A–body temperature, B–blood oxygen saturation, C–erythrocyte sedimentation rate, D–C-reactive protein level, E–lymphocyte count, F–IL-6 level. The figure shows means and standard deviations; vertical dotted lines indicate the day of IP administration.

состояний, показало, что характерными проявлениями гипервоспаления являются лихорадка, активация макрофагов (определяемая как повышение концентрации ферритина), цитопения и гематологические нарушения (снижение отношения числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, снижение гемоглобина и тромбоцитов), коагулопатия (рост концентрации D-димера), синдром цитолиза (повышение лактатдегидрогеназы и аспартатаминотрансферазы), гиперцитокинемия (повышение уровня ИЛ-6), гепатоспленомегалия, энцефалопатия, гемофагоцитоз, из которых первые шесть являются специфическими проявлениями осложненного течения COVID-19. При этом для ОРДС, не связанного с COVID-19, вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, CAM и CAM-подобного синдрома при сепсисе, а также СВЦ при CAR-T терапии характерны существенно более высокие уровни ИЛ-6 по сравнению с тяжелым и критическим течением COVID-19 [13, 19–23]. Высокий уровень ИЛ-6 также наблюдается при тяжелых формах острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (SARS-CoV), и ближневосточного респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (MERS-CoV) [24].

Несмотря на неудачу отдельных исследований [25, 26], эффективность применения ингибиторов ИЛ-6Р при COVID-19 в настоящее время доказана в целом ряде рандомизированных клинических исследований и метаанализов [6, 27–32]. При этом уровень доказательств эффективности варьирует для препаратов группы, и сравнительные исследования между различными препаратами данной группы не проводились [25, 26]. Противоречия в результатах исследований, вероятно, обусловлены различиями в дизайне: временем назначения исследуемых препаратов, тяжестью течения COVID-19 и используемой сопутствующей терапией. Наилучшая эффективность ингибиторов ИЛ-6Р наблюдается при их раннем назначении [33].

Известно, что ингибиторы ИЛ-6Р успешно используются для терапии СВЦ при CAR-T терапии [4, 34], терапии анти-CD3/CD19 биспецифическими антителами [35], при развитии иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии моноклональными антителами — ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб и др.) [36, 37], а также при синдроме Стилла [38].

Полученные в данной работе результаты в сочетании с доказанной клинической эффективностью левилимаба у пациентов с COVID-19 [6] и у пациентов с активным ревматоидным артритом [5, 39] свидетельствуют об эффектив-

ном блокировании рецептора ИЛ-6 препаратом левилимаб. Принимая во внимание важнейшую роль гиперпродукции ИЛ-6 в патогенезе цитокинового шторма различной этиологии и эффективности его купирования путем ингибирования ИЛ-6Р, представляется целесообразным рассматривать препарат левилимаб в качестве потенциальной терапевтической опции при заболеваниях различной этиологии, сопровождающихся СВЦ.

Следует отметить, что использование уровня ИЛ-6 в качестве биомаркера для диагностики СВЦ и определения показаний к назначению терапии ингибиторами ИЛ-6Р ограничивается существенной вариабельностью продукции цитокина, связанной с циркадным ритмом и возрастом, сопутствующей патологией и терапией, а также чувствительностью к техникам преаналитического и аналитического этапа измерения [9, 40]. Уровень ИЛ-6 может быть ассоциирован с объемом жировой ткани, и пациенты с ожирением имеют более высокую концентрацию этого цитокина [41, 42]. Наличие ожирения существенно увеличивает и риски тяжелого течения COVID-19 [43, 44]. В нашем исследовании средние значения ИМТ не различались между группами и свидетельствовали об избыточной массе тела (предожирении) у большинства участников (табл. 1).

В данном исследовании среди пациентов, включенных в подгрупповой анализ, 75 (82,4%) из 91 были рандомизированы в одном исследовательском центре, что обеспечивает гомогенность и сопоставимость результатов измерения уровня ИЛ-6.

К ограничениям данного исследования можно отнести отсутствие данных об уровне других цитокинов и хемокинов, а также прокальцитонина, которые могут быть также ассоциированы с тяжестью течения заболевания, риском развития ОРДС, полиорганной недостаточности и смерти [45, 46].

Использование левилимаба в качестве терапии спасения было обусловлено неэтичностью оставления пациентов, получивших плацебо, без потенциально эффективной терапии, особенно при нарастании тяжести заболевания. Однако это ограничивало возможности использования группы пациентов, получивших плацебо, для сравнительного анализа, поскольку многие из них получили терапию спасения в первые 3–5 сут после введения плацебо. Проведенный анализ подтвердил, что пациенты, получившие терапию спасения, имели более тяжелое течение COVID-19 [6]. В настоящем исследовании наиболее репрезентативные результаты, отра-

жающие различия в тяжести клинического течения COVID-19 у пациентов с высоким и нормальным уровнем ИЛ-6, были получены в группе пациентов, получивших плацебо, в рамках которой было возможно проведение сравнительного подгруппового анализа.

Заключение

Проведенный анализ клинико-лабораторных показателей, отражающих тяжесть течения COVID-19 в подгруппах пациентов с нормальным и повышенным уровнем ИЛ-6, позволяет заключить, что повышенный уровень ИЛ-6 ассоциирован с более выраженными клиническими симптомами COVID-19 (лихорадка, снижение сатурации, потребность в оксигенотерапии, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка), а ингибирование рецеп-

тора ИЛ-6 левилимабом приводит к клиническому улучшению, о чем свидетельствуют значимые различия по доле пациентов, которым потребовалось назначение терапии спасения, в подгруппах пациентов с высоким и нормальным уровнем ИЛ-6 в группе плацебо, но не в группе, получившей терапию левилимабом.

Оценка вовлеченности ИЛ-6 в патогенез синдрома высвобождения цитокинов различной этиологии подтверждает важнейшую роль ИЛ-6 в патогенезе данного синдрома как при COVID-19, так и при других состояниях, сопровождающихся гипервоспалением, что в сочетании с данными по эффективности ингибирования ИЛ-6Р позволяет предположить, что левилимаб будет эффективен в качестве патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов различной этиологии.

Литература/References

1. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
2. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:55. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>
3. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
4. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(8):813–22. <https://doi.org/10.1080/17446666.2019.1629904>
5. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):141–51. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Ilivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):141–51 (In Russ.)] <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-141-151>
6. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, Mazurov VI, Musaev GH, Moiseeva OM, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021;70(10-12):1233–46. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>
7. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *mAbs.* 2021;13(1):1860476. <https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1860476>
8. Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, Jaju S, Al-Balushi MS, Koh CY, et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(6):3915–24. <https://doi.org/10.1002/jmv.26654>
9. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):643–54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00103-X)
10. Fisher RA. Statistical methods for research workers. In: Kotz S, Johnson NL, eds. *Breakthroughs in Statistics.* Springer Series in Statistics. New York: Springer; 1992. P. 66–70. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_6
11. Uchiyama Y, Yoshida H, Koike N, Hayakawa N, Sugita A, Nishimura T, Mihara M. Anti-IL-6 receptor antibody increases blood IL-6 level via the blockade of IL-6 clearance, but not via the induction of IL-6 production. *Int Immunopharmacol.* 2008;8(11):1595–601. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.07.002>
12. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Takeuchi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008;112(10):3959–64. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-155846>
13. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory

- syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233–44. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)
14. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, Lavin Y, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636–43. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
15. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–4. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
16. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated Interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937–42. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>
17. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med.* 2020;26(10):1623–35. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1038-6>
18. McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D, McElvaney OF, Moll M, McEvoy NL, et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. *eBioMedicine.* 2020;61(1):103026. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103026>
19. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(12):e754–63. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30343-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30343-X)
20. Molano Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Roqué IFM, Montero Oleas NG, Nuvials X, Zamora J. Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4):CD011811. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011811.pub2>
21. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, Hijazi Y, Bargou RC, Topp MS, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood.* 2012;119(26):6226–33. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-400515>
22. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor–modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(8):725–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103849>
23. Tay SH, Toh MMX, Thian YL, Vellayappan BA, Fairhurst A-M, Chan YH, et al. Cytokine release syndrome in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a case series of 25 patients and review of the literature. *Front Immunol.* 2022;13:807050. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.807050>
24. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):622–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6)
25. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(3):CD013881. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>
26. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(9):907–19. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215266>
27. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
28. Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
29. Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2021;26(11):1027–40. <https://doi.org/10.1111/resp.14152>
30. Vela D, Vela-Gaxha Z, Rexhepi M, Olloni R, Hyseni V, Nallbani R. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(5):1955–63. <https://doi.org/10.1111/bcp.15124>
31. Rubio-Rivas M, Forero CG, Mora-Luján JM, Montero A, Formiga F, Homs NA, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2021;41(11):884–906. <https://doi.org/10.1002/phar.2627>
32. Belletti A, Campochiaro C, Marmiere M, Likhvantsev V, Yavorovskiy A, Dagna L, et al. Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):152. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00941-2>
33. Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, Fan E, Ferguson ND, Husain S, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):655–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00139-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00139-9)
34. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist.* 2018;23(8):943–7. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028>
35. Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, Zugmaier G, Barrett DM, Seif AE, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood.* 2013;121(26):5154–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485623>

36. Campochiaro C, Farina N, Tomelleri A, Ferrara R, Lazari C, De Luca G, et al. Tocilizumab for the treatment of immune-related adverse events: a systematic literature review and a multicentre case series. *Eur J Intern Med.* 2021;93:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.07.016>
37. Doms J, Prior JO, Peters S, Obeid M. Tocilizumab for refractory severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1273–5. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.005>
38. Masui-Ito A, Okamoto R, Ikejiri K, Fujimoto M, Tanimura M, Nakamori S, et al. Tocilizumab for uncontrollable systemic inflammatory response syndrome complicating adult-onset Still disease: case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7596. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007596>
39. Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология.* 2021;15(4):13–23. [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Katanayan AA, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):13–23 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>
40. Nilsson G, Lekander M, Akerstedt T, Axelsson J, Ingre M. Diurnal variation of circulating Interleukin-6 in humans: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165799>
41. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(11):1234–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509>
42. Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000;8(9):673–5. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.86>
43. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>
44. Hamer M, Gale CR, Kivimäki M, Batty GD. Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: a community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(35):21011–3. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011086117>
45. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>
46. Mazaheri T, Ranasinghe R, Al-Hasani W, Luxton J, Kearney J, Manning A, et al. A cytokine panel and procalcitonin in COVID-19, a comparison between intensive care and non-intensive care patients. *PLoS One.* 2022;17(5):e0266652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266652>

Вклад авторов. Н.В. Ломакин, Б.А. Бакиров, Г.Х. Мусаев, В.В. Попов, Е.А. Смолярчук – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста рукописи и критический пересмотр ее содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.В. Еремеева, П.С. Пухтинская, М.А. Морозова – сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста рукописи и критический пересмотр ее содержания; Д.В. Богдан, Ю.Н. Линькова, А.В. Зинкина-Орихан, А.А. Луцкий – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста рукописи и критический пересмотр ее содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Одобрено Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола № 216 от 21.04.2020) и локальными этическими комитетами исследовательских центров.

Authors' contribution. N.V. Lomakin, B.A. Bakirov, G.H. Musaev, V.V. Popov, E.A. Smolyarchuk—significant contributions to the study concept and design, collection, analysis and interpretation of the study results, drafting and critical revision of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; A.V. Eremeeva, P.S. Pukhtinskaia, M.A. Morozova—collection, analysis and interpretation of the study results, drafting and critical revision of the text of the manuscript; D.V. Bogdan, Y.N. Linkova, A.V. Zinkina-Orikhan, A.A. Lutckii—significant contributions to the study concept and design, collection, analysis and interpretation of the study results, drafting and critical revision of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association and the requirements of Good Clinical Practice. The study was approved by the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 216, dated April 21, 2020) and local ethics committees of research centers.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку данных, полученных в ходе исследования, включая сведения медицинского характера, их хранение в обезличенной форме и использование при анализе результатов исследования, в том числе в научных публикациях.

Благодарности. Исследование проведено при поддержке компании АО «БИОКАД». Авторы выражают благодарность всем, кто принимал участие в проведении исследования CORONA.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

information obtained in the study, as well as for its storage, use, and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Acknowledgements. The study was conducted with the financial support of BIOCAD JSC. The authors thank all contributors to the CORONA clinical trial.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Ломакин Никита Валерьевич, д-р мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8830-7231>
lomakinnikita@gmail.com

Бакиров Булат Ахатович, д-р мед. наук, проф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3297-1608>
bakirovb@gmail.com

Мусаев Газиявдибир Хадисович, д-р мед. наук, проф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6550-7975>
gasiyav@mail.ru

Попов Владимир Васильевич, д-р мед. наук, проф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1570-2748>
clinpharmcb6@mail.ru

Смолярчук Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доц. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>
smolyarchuk@mail.ru

Линькова Юлия Николаевна, канд. мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
linkova@biocad.ru

Богдан Дмитрий Владимирович. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-3531>
bogdan@biocad.ru

Еремеева Анна Викторовна, канд. мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>
eremeevaav@biocad.ru

Пухтинская Полина Сергеевна, канд. мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>
puhtinskaya@biocad.ru

Морозова Мария Андреевна, канд. мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>
morozovama@biocad.ru

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
zinkina@biocad.ru

Луцкий Антон Александрович, канд. мед. наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>
lutskii@biocad.ru

Nikita V. Lomakin, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8830-7231>
lomakinnikita@gmail.com

Bulat A. Bakirov, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3297-1608>
bakirovb@gmail.com

Gaziyavdibir H. Musaev, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6550-7975>
gasiyav@mail.ru

Vladimir V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1570-2748>
clinpharmcb6@mail.ru

Elena A. Smolyarchuk, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>
smolyarchuk@mail.ru

Yulia N. Linkova, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
linkova@biocad.ru

Dmitrii V. Bogdan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-3531>
bogdan@biocad.ru

Anna V. Ereemeeva, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>
eremeevaav@biocad.ru

Polina S. Pukhtinskaia, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>
puhtinskaya@biocad.ru

Maria A. Morozova, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>
morozovama@biocad.ru

Arina V. Zinkina-Orikhan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
zinkina@biocad.ru

Anton A. Lutskii, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>
lutskii@biocad.ru

Поступила 07.07.2022

После доработки 12.10.2022

Принята к публикации 07.12.2022

Received 7 July 2022

Revised 12 October 2022

Accepted 7 December 2022