

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
 Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредитель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

**Издатель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
[www.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

**Подписка на сайте издателя**  
<https://service.iacmac.ru>

**Адрес для корреспонденции**  
 214019, г. Смоленск, а/я 5.  
 Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- 93 Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Султанова Ф.М., Балыкина Ю.Е. Систематический обзор и метаанализ данных по безопасности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19
- 108 Андреева И.В., Толпыго А.В., Андреев В.А., Азизов И.С., Гольман И.А., Осипова Н.Н., Привольнев В.В., Стецюк О.У., Соколовская В.В. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг?
- 134 Рыбалкина Т.Н., Пульнова Н.Л., Каражас Н.В., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Спиридонова А.С., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И. Роль пневмоцист в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов с ортотопической трансплантацией сердца
- 139 Попов Д.А., Вострикова Т.Ю., Рогова Т.В., Магандалиева А.С., Керефова М.А. Колонизация слизистых оболочек «проблемной» микрофлорой и этиология послеоперационных инфекционных осложнений у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца

### Антибиотикорезистентность

- 147 Умпелева Т.В., Шульгина М.В., Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И. Чувствительность к антибактериальным препаратам нетуберкулезных микобактерий комплекса *Mycobacterium avium*, выделенных у пациентов Уральского федерального округа
- 156 Ермолаева С.А., Карпова Т.И., Андриянов П.А., Журилов П.А., Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Кунда М.С., Лискова Е.А., Груздева О.А., Климова Е.А., Посуховский Е.А., Кареткина Г.Н., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н., Пронина Т.В., Тартаковский И.С. Распространение антимикробной устойчивости среди клинических и пищевых изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных в Москве в 2019–2021 гг.

### Антимикробные препараты

- 165 Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Халиулин А.В. Обмен железа в бактериальной клетке: от физиологического значения к новому классу антимикробных препаратов

### Лабораторная диагностика

- 171 Мальчикова А.О., Клясова Г.А. *In house* метод ускоренной идентификации грибов из положительной гемокультуры с помощью матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии у больных с инфекцией кровотока

### Опыт работы

- 181 Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Янковская О.С., Гостева И.В., Галицкий А.А., Карпова И.В., Ведяшкина С.Г., Шкода А.С. Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации)

## Систематический обзор и метаанализ данных по безопасности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19

Гомон Ю.М.<sup>1,2</sup>, Колбин А.С.<sup>1,3</sup>, Стрижелецкий В.В.<sup>2,3</sup>, Иванов И.Г.<sup>2,3</sup>, Султанова Ф.М.<sup>2</sup>, Балыкина Ю.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Контактный адрес:**

Юлия Михайловна Гомон  
Эл. почта: gomomnd@yandex.ru

**Ключевые слова:** COVID-19, патогенетическая терапия, антиинтерлейкиновые лекарственные средства, нежелательные явления, инфекции.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Внешнее финансирование:** исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Оценить безопасность антиинтерлейкиновых лекарственных средств, используемых в рамках патогенетической терапии COVID-19, в отношении рисков развития инфекционных осложнений.

**Материалы и методы.** Проведен систематический обзор публикаций, касающихся оценки безопасности в плане частоты развития серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений, относящихся к классу «Инфекции и инвазии» антиинтерлейкиновых лекарственных средств, рекомендованных к использованию в качестве патогенетической терапии COVID-19, с метаанализом полученных данных.

**Результаты.** В метаанализ было включено 16 рандомизированных и 3 нерандомизированных исследования. Отношение рисков развития серьезных нежелательных явлений в группах сравнения составило 0,93 [95% ДИ 0,85; 1,01] ( $p = 0,1$ ), отношение рисков «Инфекций и инвазий» – 0,9 [95% ДИ 0,8; 1,02] ( $p = 0,09$ ), что свидетельствует об отсутствии различий в частоте указанных событий между группами.

**Выводы.** Проведенный метаанализ не продемонстрировал статистически значимых различий в относительных рисках развития серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, относящихся к классу «Инфекции и инвазии», при использовании антиинтерлейкиновых лекарственных средств в терапии COVID-19.

Original Article

## A systematic review and meta-analysis of the safety of anti-interleukin therapy in COVID-19

Gomon Yu.M.<sup>1,2</sup>, Kolbin A.S.<sup>1,3</sup>, Strizheletsky V.V.<sup>2,3</sup>, Ivanov I.G.<sup>2,3</sup>, Sultanova F.M.<sup>2</sup>, Balykina Yu.E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. George the Great Martyr Hospital, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

**Contacts:**

Yulia M. Gomon  
E-mail: gomomnd@yandex.ru

**Key words:** COVID-19, pathogenetic therapy, anti-interleukin drugs, adverse events, infections.

**Conflicts of interest:** all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

**External funding source:** no external funding received.

**Objective.** To evaluate safety of anti-interleukin drugs used as a pathogenetic therapy of COVID-19 as assessed by risks of infectious complications.

**Materials and methods.** A systematic review of publications related to safety assessment of anti-interleukin drugs recommended as pathogenetic therapy in COVID-19 patients in terms of incidence of serious adverse events and adverse events of "Infections and Invasions" class and a meta-analysis of the data were performed.

**Results.** The meta-analysis included 16 randomized and 3 non-randomized studies. The hazard ratio of serious adverse events between the comparison groups was 0.93 [95% CI 0.85; 1.01] ( $p = 0.1$ ), the hazard ratio of adverse event of "Infections and Invasions" class was 0.9 [95% CI 0.8; 1.02] ( $p = 0.09$ ), showing no differences in the incidence of those events.

**Conclusions.** This meta-analysis did not demonstrate statistically significant differences in the relative risks of serious adverse events and adverse events of "Infections and Invasions" class for the use of anti-interleukin drugs in COVID-19 patients.

## Введение

Большинство случаев инфекции, вызванной SARS-CoV-2, протекают либо бессимптомно, либо в легкой форме [1]. Однако у части пациентов требуется стационарное лечение с применением системной противовоспалительной терапии и респираторной поддержки. Гипоксическая дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 связана с признаками системного воспаления, включая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , а также повышение концентраций D-димера, ферритина и С-реактивного белка [2, 3]. Считается, что иммунный ответ макроорганизма играет ключевую роль в развитии острого воспалительного пневмонического процесса с диффузным повреждением альвеол, формированием инфильтратов миелоидных клеток, микрососудистыми тромбозами [4]. Показанная эффективность глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 предполагает, что и другие, более специфические иммуномодулирующие препараты могут быть клинически эффективны [5, 6].

Согласно российским временным методическим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, в плане патогенетической упредительной терапии «цитокинового шторма» у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции показано внутривенное введение антиинтерлейкиновых лекарственных средств (анти-ИЛ ЛС): антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторов ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра), блокатора ИЛ-6 (олокизумаб) (Таблица 1) [1]. Вариативными руководствами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Национальных институтов здоровья США (НИН) у тяжелых и критических пациентов одобрено 2 ЛС данной группы (тоцилизумаб и сарилумаб), учитывая их доказанную эффективность в отношении снижения смертности, а также рисков перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), сокращения средней длительности ИВЛ и средней длительности госпитализации [7, 8].

Указанные в Таблице 1 ЛС были зарегистрированы в России по показанию «Лечение COVID-19» в рамках процедуры ускоренной регистрации либо применяются вне зарегистрированных показаний, а сведения

об их безопасности основаны прежде всего на исследованиях их хронического применения при неинфекционных патологиях: нетакимаб – при бляшечном псориазе, анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите; левилимаб, олокизумаб, сарилумаб – при ревматоидном артрите; тоцилизумаб – при ревматоидном артрите и системном ювенильном идиопатическом артрите; анакинра – при синдроме периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромах, семейной средиземноморской лихорадке, болезни Стилла [9]. В связи с этим принципиально важно понимать не только эффективность указанных ЛС в терапии COVID-19, но и их безопасность, особенно с учетом того, что для всех ЛС данной группы в качестве предостережения при применении указаны хронические рецидивирующие инфекции, а также состояния, предрасполагающие к их активации.

В связи с тем, что симптомы интоксикации неспецифичны, выявление вторичных бактериальных инфекций может быть крайне затруднительно. Примером тому являются многочисленные публикации о снижении заболеваемости несложными формами острого аппендицита во всем мире в период пандемии COVID-19, что объясняется маскированием его течения симптомами интоксикации, характерными для вирусной инфекции, а также эффективностью консервативной антимикробной терапии, которая способствует купированию симптомов заболевания. Другой стороной является увеличение частоты осложненного течения аппендицита из-за несвоевременности выявления его симптомов также ввиду маскирования заболевания симптомами COVID-19, в том числе у пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии [10–13]. Таким образом, проблема безопасности применения ЛС для патогенетической терапии COVID-19 в плане рисков развития вторичных бактериальных осложнений остается крайне актуальной.

**Цель** исследования – оценить безопасность антиинтерлейкиновых ЛС, используемых в рамках патогенетической терапии COVID-19, в отношении рисков развития инфекционных осложнений.

## Материалы и методы

Проведен систематический обзор публикаций, касающихся оценки безопасности антиинтерлейкиновых ЛС, рекомендованных к использованию в качестве патогенетической терапии COVID-19, с метаанализом полученных данных. В качестве оцениваемых исходов были выделены:

1. Серьезные нежелательные явления (НЯ).
2. НЯ, относящиеся к классу «Инфекции и инвазии» по классификации MedDRA.

Был осуществлен поиск в базах данных PubMed, Clinicaltrials.gov, eLibrary, Cyberleninka. Алгоритм поиска:

- PubMed, Clinicaltrials.gov: [anti-interleukin therapy OR netakimab OR levilimab OR olokizumab

**Таблица 1.** Показания к проведению патогенетической упредительной терапии анти-ИЛ ЛС, согласно российским временным методическим рекомендациям (версия 15.0) [1]

Легкое течение	
Нетакимаб, левилимаб, олокизумаб	
Среднетяжелое течение	
Левилимаб, олокизумаб, тоцилизумаб, сарилумаб, анакинра	+ ГКС
Тяжелое течение	
Тоцилизумаб, сарилумаб, канакинумаб, левилимаб, олокизумаб, анакинра	+ ГКС

OR tocilizumab OR sarilumab OR anakinra OR canakinumab AND COVID-19];

- elibrary, Cyberleninka: [упреждающая патогенетическая терапия И натакимаб И левилимаб И олокизумаб И тоцилизумаб И сарилумаб И анакинра И канакинумаб И COVID-19].

Критерии включения:

1. Контролируемые исследования в популяции пациентов старше 18 лет.
2. Доступ к полнотекстовым статьям с результатами исследований.
3. Оценка в качестве исходов частоты развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ), инфекционных осложнений.

Критерии исключения:

1. Исследования другого дизайна.
2. Отсутствует детализация информации о серьезности/тяжести НЯ, а также детализация по классам НЯ.

Два автора независимо друг от друга рассмотрели отобранные статьи, в случае наличия разногласий предполагалось привлечение третьего рецензента. Для каждой выбранной статьи извлечены сведения, касающиеся количества участников исследования, их демографические и клинические характеристики, выбранная технология сравнения, сведения о разрешенной терапии, частоте НЯ, частоте СНЯ, относящихся к классу «Инфекции и инвазии» согласно классификации MedDRA.

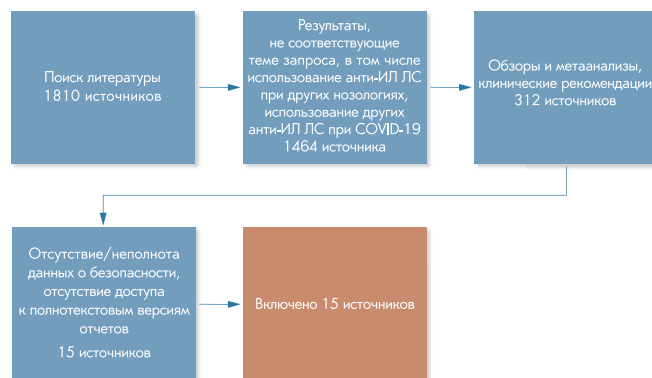
При оценке качества отобранных исследований использовали адаптированные опросники для оценки качества рандомизированных и нерандомизированных исследований [14, 15].

#### Статистический анализ

При проведении метаанализа использовали показатель относительного риска (ОР) и 95%-ые доверительные интервалы (ДИ) для описания дихотомических результатов (СНЯ, НЯ). Пороговое значение критерия хи-квадрат для оценки статистической значимости результатов принято равным 0,1. Применяли модель с фиксированным эффектом, если индекс гетерогенности составлял  $I^2 \leq 40\%$ , и использовалась модель случайных эффектов, если значения индекса гетерогенности составляли  $I^2 > 40\%$ . С целью оценки публикационного смещения использовано построение воронкообразной диаграммы рассеяния. Статистический анализ проведен с помощью компьютерной программы Review Manager 5.4 (Кокрановское сотрудничество, 2020).

#### Результаты

Двумя исследователями независимо друг от друга произведен поиск литературных источников в соответствии с установленными критериями включения и исключения с последующим сопоставлением полученных результатов, которые были идентичны. Результаты поиска представлены на Рисунке 1.



**Рисунок 1.** Результаты поиска литературы по безопасности использования антиинтерлейкиновых ЛС в лечении пациентов с COVID-19

Сведения об исключенных из анализа интервенционных исследованиях представлены в Таблице 2.

Из анализа исключено 15 интервенционных исследований: для двух не было доступа к полнотекстовой версии; в трех использовали для сравнения другие анти-ИЛ ЛС или другие дозы анти-ИЛ ЛС; в четырех – СНЯ, а также НЯ класса «Инфекции и инвазии» выявлено не было, не указана методология выявления НЯ. В трех исследованиях всем (или значительному количеству) пациентам назначали азитромицин в схемах терапии COVID-19, что могло повлиять на частоту инфекционных осложнений.

В Таблицах 3–5 приведены сведения об исследованиях, включенных в метаанализ, и их методологическом качестве.

В метаанализ было включено 16 рандомизированных клинических исследований (РКИ; 9 с уровнем доказательности IIA и 7 с уровнем доказательности IIC) и 3 нерандомизированных исследования (1 с высоким риском систематической ошибки и 2 – со средним). При анализе результатов включенных исследований обращали на себя внимание различия в учете НЯ класса «Инфекции и инвазии»: учет только СНЯ, только НЯ 3–4-й степени тяжести, учет всех НЯ этого класса. В то же время учитывая, что суперинфекция у пациента с тяжелым течением COVID-19 определяет как минимум один критерий серьезности (увеличение продолжительности госпитализации), все указанные случаи суперинфекции могут рассматриваться как СНЯ.

Результаты проведенного метаанализа представлены на Рисунках 2 и 3.

Как видно из данных, представленных на Рисунках 2 и 3, в метаанализ по исходу «Отношение рисков СНЯ» и «Отношение рисков инфекций и инвазий» включено 14 и 19 исследований соответственно. Общее количество пациентов в группе терапии анти-ИЛ ЛС по исходу «Относительные риски СНЯ» составило 3441, по исходу «Относительные риски инфекций и инвазий» – 3890, в группе контроля – 2433 и 2779 пациентов соответственно. При расчетах применяли модель со случайным

Таблица 2. Исследования, исключенные из систематического обзора

Автор, год	Причина невключения	Источник
Масленников Р, 2021	Нет доступа к полной версии исследования.	[16]
Павлов РЕ, 2020	12 пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, отказавшихся от госпитализации и лечившихся амбулаторно. Ни одного НЯ не зарегистрировано, методика сбора данных о НЯ не приведена.	[17]
Бобкова СС, 2021	Сравнение олокизумаба, сарилумаба и тоцилизумаба.	[18]
Антонов ВН, 2020	Указана общая частота НЯ в группах. Нет детализации серьезности, степени тяжести, принадлежности к классам.	[19]
NCT04370834	Включен единственный пациент.	[20]
Kumar PN, 2021	Группы сравнения – тоцилизумаб 4/8 мкг/кг.	[21]
Zhao H, 2021	Включено 26 пациентов: фавипиравир – 7; тоцилизумаб – 5; тоцилизумаб + фавипиравир – 14. Согласно протоколу исследования, разрешены любые вмешательства по усмотрению исследователя. Количество пациентов в группе тоцилизумаба, также получавших противовирусные препараты (формально также комбинированная терапия), не указано, поэтому понять, сколько пациентов реально получали комбинированную терапию, невозможно.	[22]
Wang D, 2021	Нет доступа к полной версии исследования.	[23]
Rodríguez-Baño J, 2021, SAM-COVID-19	Исключено, потому что в группах сравнения применялись ГКС в средних/высоких и пульсовых дозах (т.е. в дозах более 1 мг/кг), что не соответствует группам сравнения в других исследованиях.	[24]
Моисеев СВ, 2020	Безопасность не изучалась. Сравнивались когорты более раннего и более позднего введения тоцилизумаба.	[25]
Della-Torre E, 2020, SARI-RAF	Все пациенты получали азитромицин как стандартную терапию, принятую в учреждении, что могло повлиять на частоту инфекционных осложнений.	[26]
Kooistra EJ, 2020	Данные о безопасности не представлены.	[27]
Huet T, 2020	96 пациентов включено в исследование, 45 потребовали проведения ИВЛ, ни одного случая бактериальной инфекции в группе анакинры не выявлено, в группе контроля – не указано. Методические подходы к выявлению вторичных бактериальных инфекций не представлены.	[28]
Pontali E, 2021	Стандартная терапия включала азитромицин + гидроксихлорохин, при этом имелись статистически значимые различия в частоте назначения указанной схемы в группе терапии и группе контроля, что могло повлиять на частоту инфекционных осложнений.	[29]
Авдеев СН, 2021	Стандартная терапия включала азитромицин + гидроксихлорохин, что могло повлиять на частоту инфекционных осложнений.	[30]

эффектом, т.к. индекс гетерогенности ( $I^2$ ) составлял более 40%.

Отношение рисков СНЯ в группах сравнения составило 0,93 [95% ДИ 0,85; 1,01] ( $p = 0,1$ ), отношение рисков НЯ класса «Инфекции и инвазии» – 0,9 [95% ДИ 0,8; 1,02] ( $p = 0,09$ ), что свидетельствует об отсутствии различий в частоте указанных событий между группами.

С целью оценки публикационного смещения применена методика построения воронкообразных диаграмм рассеяния (Рисунок 4).

Как видно из данных, представленных на Рисунках 4А и 4Б, наблюдали асимметричность относительно оси центральной тенденции в области больших значений оси ординат, что свидетельствует о публикационном смещении результатов клинических исследований с небольшим количеством пациентов. При этом результаты крупных клинических исследований были распределены относительно симметрично, что свидетельствует об отсутствии публикационного смещения их результатов. В связи с этим невозможно было однозначно судить о наличии пу-

бликационного смещения среди исследований, включенных в метаанализ по обоим исходам.

## Обсуждение

Инфекции и суперинфекции на фоне применения упредительной патогенетической терапии анти-ИЛ ЛС могут быть вызваны подавлением иммунной системы путем блокирования пути ИЛ-6, имеющего решающее значение для функционирования иммунной системы и формирования воспалительного ответа [50]. ИЛ-6 как цитокин также действует как фактор дифференцировки В-клеток, который может стимулировать активированные В-клетки к синтезу иммуноглобулинов [51, 52]. В то же время, несмотря на то что ИЛ-6 имеет решающее значение в синтезе антител, применение анти-ИЛ-6 ЛС, в частности тоцилизумаба, у пациентов с COVID-19 не приводило к снижению выработки антител к SARS-CoV-2 [51, 53]. Подобные данные были получены и в исследовании Mori S. и соавт. (2012), которые показали, что

Таблица 3. Включенные в метаанализ исследования безопасности применения антиинтерлейкиновых ЛС в терапии COVID-19

Автор, год	Дизайн	Количество пациентов	Характеристика популяции пациентов	Разрешенные ЛС	Оцениваемые критерии безопасности	Всего СНЯ	НЯ класса «Инфекции и инвазии»	Источник
<b>Левелимаб</b>								
Lomakin NV, 2021 CORONA	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы	204 пациента: левелимаб – 103 контроль – 101	Группа левелимаба: Возраст – $58,5 \pm 12,9$ лет Женщины – 42% ИМТ – $28,1 [25,5-31,6]$ Группа контроля: Возраст – $58,2 \pm 10,8$ лет Женщины – 49% ИМТ – $28,7 [25,5-31,6]$	Противовирусные, антикоагулянты, ГКС	Все НЯ, НЯ 3–4 степени, СНЯ	Левелимаб – 0 из 103 Контроль – 0 из 101	Левелимаб – 1 из 201 Контроль – 1 из 101	[31]
<b>Олокизумаб</b>								
ClO4041078, 2022	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах	372 пациента: олокизумаб – 124 плацебо – 124 RPH-104 – 124	Возраст – 59,1 (26,0–93,0) лет Женщины – 47,3%	Противовирусные, антикоагулянты, симптоматическая терапия, дозы ГКС, эквивалентные преднизолону не более 1 мг/кг	Все НЯ, СНЯ	Олокизумаб – 10 из 124 Плацебо – 8 из 124	Олокизумаб – 3 из 124 Плацебо – 5 из 124	[32]
<b>Тоцилизумаб</b>								
Hermine O, 2021 CORIMUNO-TOCI 1	Многоцентровое открытое рандомизированное исследование	131 пациент: тоцилизумаб – 64 контроль – 67	COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения Тоцилизумаб: Возраст – 64,0 (57,1–74,3) лет Женщины – 30% ИМТ – 27,9 (23,3–30,8) Контроль: Возраст – 63,3 (57,1–72,3) лет Женщины – 34% ИМТ – 27,4 (24,5–31,3)	Противовирусные, ГКС, симптоматическая терапия, антимикробные препараты	НЯ, СНЯ	Тоцилизумаб – 26 из 63 Контроль – 57 из 67	Сепсис: тоцилизумаб – 2 из 63 контроль – 12 из 67	[33]
Salama C, 2021	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование 3-й фазы	377 пациентов: тоцилизумаб – 250 контроль – 127	COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения Женщины – 40,8% Возраст – $55,9 \pm 14,4$ лет ИМТ – $32,4 \pm 7,6$	Противовирусные, ГКС, симптоматическая терапия	НЯ, СНЯ	Тоцилизумаб – 35 из 250 Контроль – 25 из 127	Инфекций всего: тоцилизумаб – 25 из 250 контроль – 16 из 127 Тяжелых инфекций: тоцилизумаб – 13 из 250 контроль – 9 из 127	[34]
Rosas I, 2021 COVACTA	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование 3-й фазы	438 пациентов: тоцилизумаб – 295 плацебо – 143	COVID-19 тяжелого течения Женщины – 30% Средний возраст – $60,9 \pm 14,6$ лет в группе тоцилизумаба и $60,6 \pm 13,7$ лет в группе плацебо	Противовирусные, ГКС, симптоматическая терапия	НЯ, СНЯ	Тоцилизумаб – 103 из 295 Контроль – 55 из 143	Всего инфекций: тоцилизумаб – 113 из 295 контроль – 58 из 143 Тяжелых инфекций: тоцилизумаб – 62 из 295 контроль – 37 из 143	[35]

Продолжение таблицы 3

Автор, год	Дизайн	Количество пациентов	Характеристика популяции пациентов	Разрешенные ЛС	Оцениваемые критерии безопасности	Всего СНЯ	НЯ класса «Инфекции и инвазии»	Источник
Salvarani C, 2021 RCT-TCZ- COVID-19	Многоцентровое открытое рандомизированное исследование	130 пациентов: тоцилизумаб – 63 контроль – 67	Среднетяжелые и тяжелые Группа тоцилизумаба: Женщины – 30% Возраст – 64 (57,1–74,3) лет ИМТ – 27,9 (23,3–30,8) Группа контроля: Женщины – 34% Возраст – 63,3 (57,1–72,3) лет ИМТ – 27,4 (24,5–31,3)	Противовирусные, антикоагулянты, симптоматическая терапия	НЯ, СНЯ	Тоцилизумаб – 20 из 63 Контроль – 29 из 67	Тяжелая инфекция (сепсис): тоцилизумаб – 2 из 63 контроль – 14 из 67	[36]
Somers E, 2021	Одноцентровое когортное исследование	154 пациента: тоцилизумаб – 78 контроль – 76	Тяжелое течение (ИВП), пациенты, не включенные в конкурирующее РКИ (сарилумаб) Возраст – 58 ± 14,9 лет Женщины – 34% ИМТ – 34,1 ± 9,5	Гидроксихлорохин, ремдесивир, ГКС	% суперинфекций % пневмоний % инфекций кровотока	–	Тоцилизумаб – 42 из 78 Контроль – 20 из 76	[37]
Mehta M, 2021	Ретроспективное когортное исследование	107 пациентов: тоцилизумаб – 33 контроль – 74	COVID-19 тяжелого течения Группа тоцилизумаба: Возраст – 54,6 лет Женщины – 24% ИМТ – 31,2 Группа контроля: Возраст – 52,4 лет Женщины – 27% ИМТ – 31,3	Противовирусные, ГКС, поддерживающая терапия	Вторичные инфекции	–	Всего вторичных инфекций: тоцилизумаб – 11 из 33 контроль – 17 из 74	[38]
Soin A, 2021, COVINTOC	Многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование	179 пациентов: тоцилизумаб – 91 контроль – 88	COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения Группа тоцилизумаба: Возраст – 56 (47–63) лет Женщины – 16% ИМТ – 27,0 (4,4) Группа контроля: Возраст – 54 (43–63) лет Женщины – 14% ИМТ – 26,8 (4,6)	ГКС, поддерживающая терапия	Все НЯ, СНЯ	Тоцилизумаб – 18 из 91 Контроль – 15 из 88	Всего инфекций: тоцилизумаб – 6 из 91 контроль – 5 из 88  Всего тяжелых инфекций: тоцилизумаб – 3 из 91 контроль – 0 из 89	[39]
Gordon A, 2021 REMAP-CAP	Многоцентровое рандомизированное адаптивное исследование	895 пациентов: тоцилизумаб – 366, сарилумаб – 48 контроль – 412 другие терапевтические домены – 69	COVID-19 тяжелого течения Возраст – 61,4 ± 12,7 лет Женщины – 27% ИМТ – 30,5 (26,8–34,9)	ГКС, терапия согласно другим доменам	НЯ, СНЯ	Тоцилизумаб – 9 из 366 Контроль – 11 из 412	СНЯ в виде инфекций: Тоцилизумаб – 1 из 366 Контроль – 0 из 412	[40]

Гомон Ю.М. и соавт.

Продолжение таблицы 3

Автор, год	Дизайн	Количество пациентов	Характеристика популяции пациентов	Разрешенные ЛС	Оцениваемые критерии безопасности	Всего СНЯ	НЯ класса «Инфекции и инвазии»	Источник
<b>Сариумаб</b>								
Lesecure F, 2021	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное адаптивное исследование 3-й фазы	416 пациентов: сариумаб 400 мг – 173 сариумаб 200 мг – 159 контроль – 84	COVID-19 тяжелого течения Возраст – 59,0 (50,0–68,0) лет Женщины – 37% ИМТ более 30 – 42%	Противовирусные (в том числе гидроксихлорохин, азитромицин), ГКС, симптоматическая терапия	НЯ, СНЯ	Контроль – 20 из 84 Сариумаб 200 мг – 42 из 159 Сариумаб 400 мг – 51 из 173	Серьезные инфекции: контроль – 10 из 84 сариумаб 200 мг – 18 из 159 сариумаб 400 мг – 22 из 173	[41]
NCT04315298, 2021	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 2/3-й фазы	Фаза 2: сариумаб 200 мг – 187 сариумаб 400 мг – 180 контроль – 90 Фаза 3: сариумаб 200 мг – 242 сариумаб 400 мг – 338 контроль – 170	COVID-19 тяжелого течения	ГКС, противовирусные, симптоматическая терапия	НЯ, СНЯ	Фаза 2: сариумаб 200 мг – 90 из 187 сариумаб 400 мг – 84 из 180 контроль – 39 из 90 Фаза 3: сариумаб 200 мг – 119 из 242 сариумаб 400 мг – 183 из 338 контроль – 89 из 170	СНЯ Фаза 2: сариумаб 200 мг – 34 из 187 сариумаб 400 мг – 28 из 180 контроль – 18 из 90 Фаза 3: сариумаб 200 мг – 80 из 242 сариумаб 400 мг – 104 из 338 контроль – 57 из 170	[42]
Gordon A, 2021 REMAP-CAP	Многоцентровое рандомизированное адаптивное исследование	895 пациентов: тоцилизумаб – 366, сариумаб – 48 контроль – 412 другие терапевтические домены – 69	COVID-19 тяжелого течения Возраст – 61,4 ± 12,7 лет Женщины – 27% ИМТ – 30,5 (26,8–34,9)	ГКС, терапия согласно другим доменам	НЯ, СНЯ	Сариумаб – 0 из 48 Контроль – 11 из 412	Сариумаб – 0 из 48 Контроль – 0 из 412	[40]
CORIMUNO-SARI-1	Многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое адаптивное исследование 2/3-й фазы	144 пациента: сариумаб – 68 контроль – 76	Сариумаб: Возраст – 61,7 (53,0–71,1) лет Женщины – 28% ИМТ – 27,7 (25,1–29,8) Контроль: Возраст – 62,8 (56,0–71,7) лет Женщины – 22% ИМТ – 28,7 (24,1–31,2)	ГКС, антикоагулянты, противовирусные, антимикробные препараты	СНЯ, НЯ	Сариумаб – 44 из 68 Контроль – 40 из 76	Бактериальный сепсис: сариумаб – 12 из 68 контроль – 7 из 76	[43]
Merchante N, 2022 SARICOR	Открытое рандомизированное контролируемое исследование 2-й фазы	Сариумаб 200 мг – 37 Сариумаб 400 мг – 39 Контроль – 39	Среднетяжелые и тяжелые Возраст – 59 (51–70) лет Женщины – 32% ИМТ – 31 (26–33)	ГКС, гепарин, ремдесивир, симптоматическая терапия	НЯ	-	Нозокомиальные инфекции: сариумаб 200 мг – 5 из 37 сариумаб 400 мг – 2 из 39 контроль – 3 из 39	[44]



Окончание таблицы 3

Автор, год	Дизайн	Количество пациентов	Характеристика популяции пациентов	Разрешенные ЛС	Оцениваемые критерии безопасности	Всего СНЯ	НЯ класса «Инфекции и инвазии»	Источник
Sancho-López A, 2021 SARTRE Study	Многоцентровое открытое рандомизированное исследование 3-й фазы	Сарилумаб 200/400 мг – 99 Контроль – 102	Сарилумаб: Возраст – 60,0 (52,0–69,0) лет Женщины – 28% ИМТ – 28,86 ± 4,49 Контроль: Возраст – 60,0 (54,0–66,0) лет Женщины – 31% ИМТ – 28,85 ± 4,82	ГКС, антикоагулянты	НЯ	–	Инфекции и инвазии: сарилумаб – 1 из 99 контроль – 3 из 102	[45]
<b>Анакинра</b>								
CORIMUNO-ANA-1, 2021	Многоцентровое открытое рандомизированное исследование	Анакинра – 59 Контроль – 55	Легкие и среднетяжелые формы Анакинра: Возраст – 67,0 (55,5–74,3) лет Женщины – 27% ИМТ – 27,4 (24,9; 32,0) Контроль: Возраст – 64,9 (59,5–78,3) лет Женщины – 33% ИМТ – 26,8 (24,7; 31,5)	Противовирусные, ГКС, антикоагулянты, антиимикробные препараты	НЯ, СНЯ	Анакинра – 42 из 59 Контроль – 28 из 55	СНЯ «Бактериальный сепсис»: анакинра – 10 из 59 контроль – 4 из 55	[46]
Kyriazopoulou E, 2021 SAVE-MORE	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы	594 пациента: анакинра – 405 контроль – 189	COVID-19 тяжелой степени Анакинра: Возраст – 61,9 (12,1) лет Женщины – 42,1% ИМТ – 29,5 (5,5)	Противовирусные, антикоагулянты, ГКС, антиимикробные препараты	НЯ, СНЯ	Анакинра – 65 из 405 Контроль – 41 из 189	СНЯ класса «Инфекции и инвазии»: анакинра – 34 из 405 контроль – 30 из 189	[47]
Bozzi G, 2021	Проспективное когортное исследование	120 пациентов: анакинра + ГКС – 65 контроль – 55	COVID-19 тяжелой степени Анакинра: Возраст – 60 (54–69) лет Женщины – 20% Контроль: Возраст – 63 (55–76) Женщины – 20%	Противовирусные, антикоагулянты, ГКС, антиимикробные препараты	НЯ	–	Инфекции кровотока: анакинра – 9 из 65 контроль – 4 из 55	[48]
<b>Канакинумаб</b>								
Caricchio R, 2021 CAN-COVID	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	Канакинумаб – 227 Плацебо – 227	Средний возраст – 59 лет, при этом 1/3 пациентов – старше 65 лет, и примерно 1/2 пациентов страдала ожирением (ИМТ > 30)	ГКС, антиимикробные препараты, азитромицин, плаквенил, ремдесивир	НЯ, СНЯ	Канакинумаб – 36 из 227 Плацебо – 46 из 227	Канакинумаб – 23 из 227 Плацебо – 43 из 227 Из них СНЯ: канакинумаб – 11 из 227 плацебо – 21 из 227	[49]

Гомон Ю.М. и соавт.

Таблица 4. Методологическое качество рандомизированных исследований

Критерий/исследование	Lomaik NV, 2021 CORONA	CL04041078, 2022	Hermine O, 2021 CORIMUNO- TOS11	Salama C, 2021	Rosas I, 2021 COVASTA	Salvarani C, 2021 RCT-TZ- COVID-19	Soth A, 2021, COVINTOC	Gordon A, 2021 REMAP-CAP	Lescure F, 2021	NCT04315298, 2021	CORIMUNO- SARI-1	Merchante N, 2022 SARICOR	Sancho-Lopez A, 2021 SARTRE Study	CORIMUNO- ANA-1, 2021	Kyriazopoulou E, 2021 SAVE-MORE	Caricchio R, 2021 CAN-COVID
Метод рандомизации	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий
Скрытие рандомизационной последовательности	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий
«Ослепление» пациентов и медицинского персонала	низкий	низкий	высокий	низкий	низкий	высокий	высокий	низкий	низкий	низкий	высокий	высокий	высокий	высокий	низкий	низкий
«Ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства	низкий	низкий	высокий	низкий	низкий	высокий	высокий	низкий	низкий	низкий	высокий	высокий	высокий	высокий	низкий	низкий
Пропуски данных об исходах	Не известно	низкий	Не известно	низкий	низкий	Не известно	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий
Представление результатов исследования	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий
Другие возможные источники систематических ошибок	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий	низкий
Уровень доказательности	IIA	IIA	IIC	IIA	IIA	IIC	IIC	IIA	IIA	IIA	IIC	IIC	IIC	IIC	IIA	IIA

Таблица 5. Методологическое качество нерандомизированных исследований типа «случай-контроль»

Показатель/исследование	Somers E, 2021	Mehta M, 2021	Bozzi G, 2021
Является ли определение «случая» адекватным?	1	1	1
Является ли отобранная группа репрезентативной?	0	1	1
Каким образом был проведен отбор группы «контролей»?	0	0	0
Было ли определение «контроля» адекватным?	1	1	1
Являются ли группы «случая» и «контроля» сопоставимыми?	1	1	1
Используемый источник информации об экспозиции	1	1	1
Был ли метод оценки экспозиции одинаковым в группе «случая» и «контроля»?	1	1	1
Были ли учтены пропуски данных?	0	0	0
Сумма баллов	5	6	6

5 и менее баллов – высокий риск систематической ошибки; 6–7 баллов – средний риск; 8–9 – низкий риск.

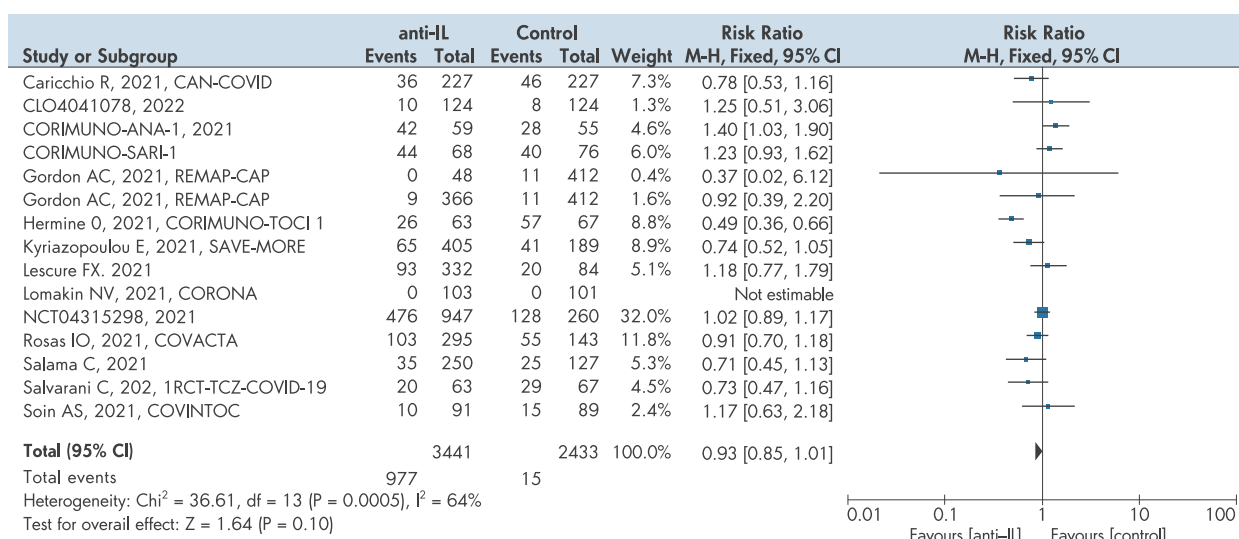


Рисунок 2. Метаанализ РКИ по исходу «Отношение рисков СНЯ»

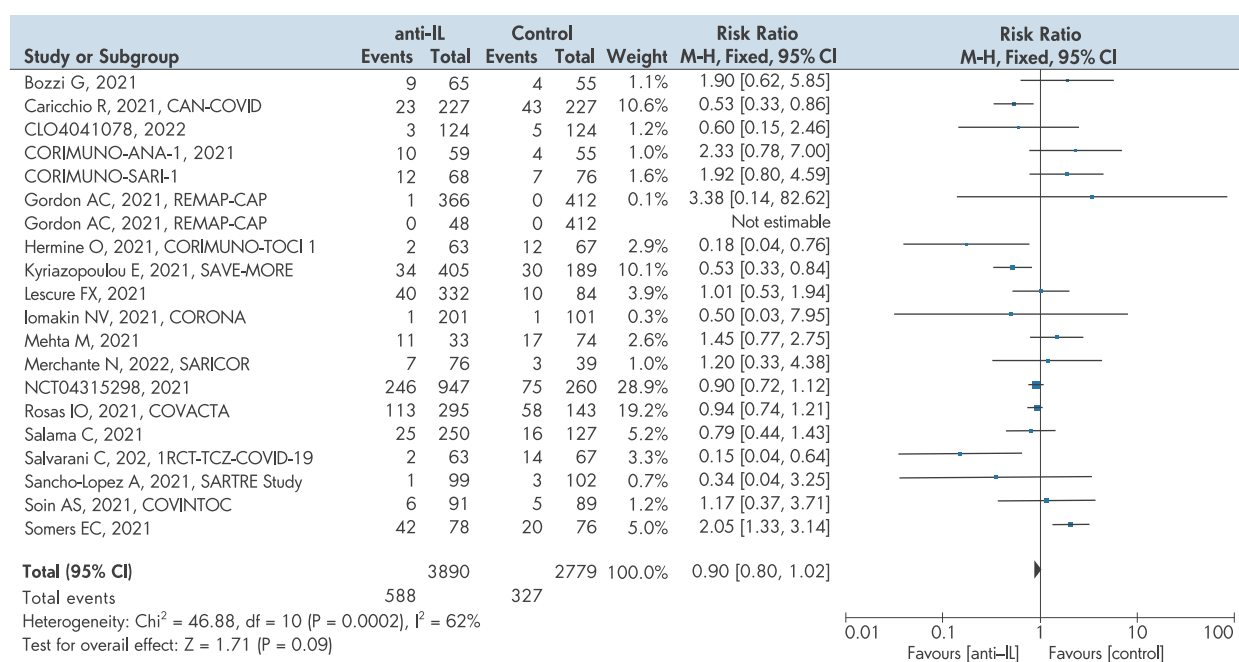
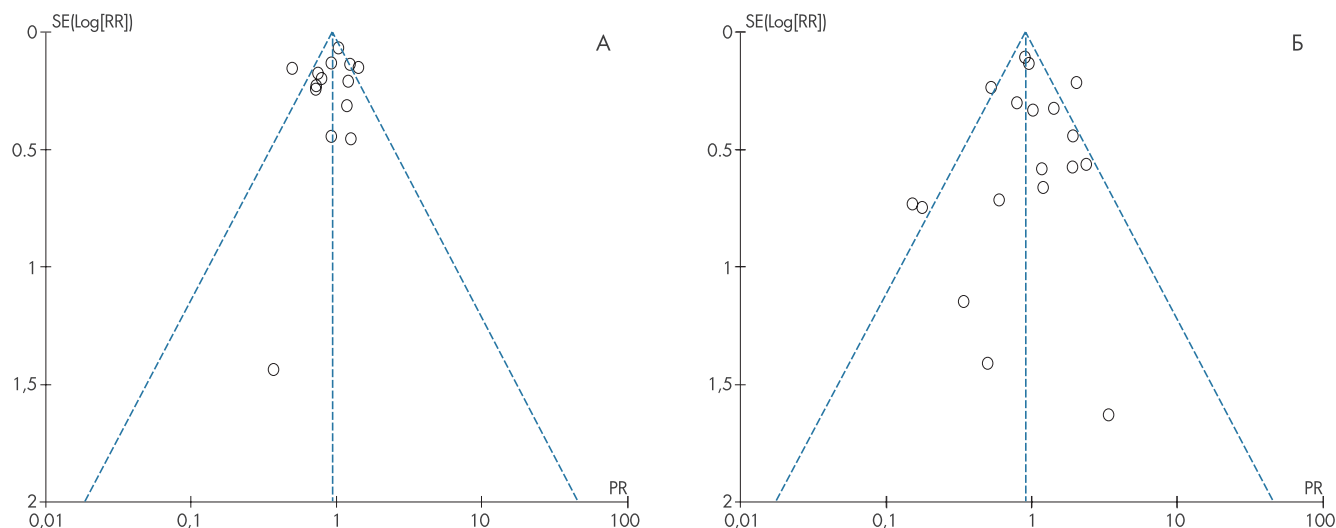


Рисунок 3. Метаанализ РКИ по исходу «Отношение рисков инфекций и инвазий»



**Рисунок 4.** Воронкообразная диаграмма рассеяния по изучаемым исходам

- (А) – относительные риски развития СНЯ;  
 (Б) – относительные риски развития инфекций и инвазий.

тоцилизумаб не влиял на выработку антител после вакцинации против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом [54]. Тем не менее, учитывая фармакодинамику анти-ИЛ ЛС, их применение при активных инфекциях противопоказано [9]. Более того, среди НЯ тоцилизумаба инфекции верхних дыхательных путей описаны как «очень частые» ( $\geq 1/10$  случаев), а флегмоны и пневмонии как «частые» ( $\geq 1/100 < 1/10$ ). Кроме того, в инструкции по медицинскому применению имеются указания на необходимость особого внимания в отношении раннего выявления серьезных инфекционных заболеваний «поскольку признаки или симптомы острого воспаления могут быть стерты в связи с подавлением реакций острой фазы» [9].

Данные проведенного метаанализа свидетельствуют о безопасности анти-ИЛ ЛС с точки зрения рисков развития вторичных бактериальных инфекций при их применении в качестве патогенетической терапии COVID-19, что вместе с данными об эффективности позволило FDA 04 апреля 2022 г. предоставить право приоритетного рассмотрения заявки на одобрение препарата Актемра для лечения COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов [56]. В то же время ввиду относительно небольшого количества включаемых пациентов и строгости их отбора для участия в РКИ имеются сложности с идентификацией относительно редко встречающихся НЯ, что может повлиять на результаты оценки профиля безопасности ЛС указанной группы [55]. В этом случае исследования, основанные на сборе данных спонтанных сообщений, являются более эффективным инструментом получения сведений о безопасности медицинской технологии.

Так, применение другого методологического подхода, в частности анализа базы данных спонтанных сообщений VigiBase (ВОЗ), продемонстрировало, что при применении тоцилизумаба в период апрель–август 2020 г. было 1005 зарегистрированных случаев НЛР в

регионах ВОЗ, из них 207 были фатальными; 71% соответствовал критериям серьезности; в 17% случаев потребовалась отмена ЛС [57]. Наибольшее количество НЛР было зарегистрировано в классе «Травмы, отравления и осложнения процедур» (35%), за которыми следуют «Общие нарушения и изменения в месте введения» (17,61%), «Исследования» (8,6%). В классе «Инфекции и инвазии» (7,8%) НЛР представляли собой бактериемию (0,3%), кандидозную инфекцию (0,5%), пневмонию различной этиологии (1,6%), стафилококковый сепсис (0,40%), синдром септического шока (0,9%) и стафилококковую инфекцию (0,4%).

Другой анализ баз данных фармаконадзора относительно безопасности анти-ИЛ при хроническом применении был проведен Gatti M. и соавт. (2021) [58]. Была проанализирована база данных Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS) в период 2004–2019 гг. с целью выявления клинически значимых НЛР, связанных с применением тоцилизумаба, которые могли бы представлять интерес при оценке безопасности их применения во время пандемии COVID-19. За период исследования было обнаружено 39572 сообщения с упоминанием тоцилизумаба в качестве подозреваемого агента (78,8% из них были оценены как серьезные). Ревматоидный артрит был наиболее частой причиной использования (72,5%), в то время как синдром высвобождения цитокинов был зарегистрирован только в 3,1% отчетов. Был зарегистрирован 91 случай лекарственного поражения печени (отношение шансов (ОШ) = 3,77; 95% ДИ 3,07–4,64), 61 случай острого панкреатита (ОШ = 1,99; 95% ДИ 1,55–2,56), 151 случай обострения хронического панкреатита (ОШ = 1,65; 95% ДИ 1,41–1,94). Летальность составила более 20% при легочной гипертензии ( $n = 57$ ; ОШ = 1,39; 95% ДИ 1,07–1,80) и почечной недостаточности ( $n = 249$ ;

ОШ = 1,15; 95% ДИ 1,01–1,30). Авторами было подчеркнuto, что полученные данные о безопасности длительного использования тоцилизумаба преимущественно в популяции женщин среднего возраста, страдающих ревматологических заболеваниями, могут быть применимы и при его краткосрочном использовании в терапии COVID-19 с учетом ожидаемой длительности его фармакодинамического эффекта.

Необходимо отметить, что сведения о безопасности ЛС, полученные на основании анализа баз данных фармаконадзора, также имеют свои ограничения: во-первых, это трудности в установлении причинно-следственной связи между воздействием ЛС и возникновением НЛР, во-вторых, отсутствие данных о частоте назначения изучаемых ЛС, что не позволяет оценить риск события в реальной клинической практике.

В заключение следует отметить, что широкое применение указанной группы ЛС в популяции пациентов с COVID-19 ввиду ограниченности сведений об их безопасности с точки зрения рисков развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций требует от кли-

нистов соблюдения всех мер для своевременной диагностики бактериальной и грибковой суперинфекции, а также реактивации хронических инфекций для улучшения исходов заболевания.

## Выводы

Проведенный систематический обзор и метаанализ не продемонстрировали статистически значимых различий в относительных рисках развития СНЯ и НЯ, относящихся к классу «Инфекции и инвазии», при использовании анти-ИЛ ЛС в терапии COVID-19.

Учитывая известные данные о небезопасности указанного класса ЛС при использовании при хронических неинфекционных заболеваниях в отношении рисков реактивации хронических инфекций, а также ввиду маскировки вторичных инфекционных осложнений на фоне COVID-19 требуется проведение дальнейших эпидемиологических исследований для прицельной идентификации и уточнения рисков развития вторичных бактериальных осложнений в данной популяции пациентов.

## Литература

1. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (version 15.0 of 02/22/2022). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf). Accessed April 05, 2022. Russian. (Временные методические рекомендации. Профилактика диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (версия 15.0 от 22.02.2022. Доступно по ссылке: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf). Ссылка активна на 05 апреля 2022 г.)
2. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
3. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B., et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26:1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9
4. Dorward D.A., Russell C.D., Um I.H., Elshani M., Armstrong S.D., Penrice-Randal R., et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:192-201. DOI: 10.1164/rccm.202008-3265OC
5. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
6. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
7. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guideline. Updated 03 Mar 2022. Available at: [www.bmj.com/content/370/bmj.m3379](http://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379). Accessed April 05, 2022.
8. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at [www.covid19treatmentguidelines.nih.gov](http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov). Accessed April 05, 2022.
9. State Register of Medicines. Available at: [www.grls.roszdravnadzor.ru](http://www.grls.roszdravnadzor.ru). Accessed April 05, 2022. Russian. (Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: [www.grls.roszdravnadzor.ru](http://www.grls.roszdravnadzor.ru). Ссылка активна на 05 апреля 2022 г.)
10. Romero J., Valencia S., Guerrero A. Acute appendicitis during Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): changes in clinical presentation and CT findings. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(8):1011-1013. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.06.002
11. Orthopoulos G., Santone E., Izzo F., Tirabassi M., Pérez-Caraballo A.M., Corriveau N., et al. Increasing incidence of complicated appendicitis during COVID-19 pandemic. *Am J Surg*. 2021;221(5):1056-1060. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.09.026
12. Emile S.H., Hamid H.K.S., Khan S.M., Davis G.N. Rate of application and outcome of non-operative management of acute appendicitis in the setting of COVID-19:

- systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(7):1905-1915. DOI: 10.1007/s11605-021-04988-1
13. Tanel J., Keinan A., Blich O., Koussa M., Helou B., Shay S., et al. The decreasing incidence of acute appendicitis during COVID-19: a retrospective multi-centre study. *World J Surg.* 2020;44(8):2458-2463. DOI: 10.1007/s00268-020-05599-8
  14. Rebrova O.Yu., Fedyayeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of the questionnaire to assess the risk of systematic errors in randomized controlled trials. *Medical technologies. Assessment and choice.* 2015;1:9-17. Russian. (Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2015;1:9-17.)
  15. Rebrova O.Yu., Fedyayeva V.K. Questionnaire for assessing the risk of systematic errors in non-randomized comparative studies: the Russian version of the Newcastle-Ottawa scale. *Medical technologies. Assessment and choice.* 2016;3:14-19. Russian. (Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2016;3:14-19.)
  16. Maslennikov R., Ivashkin V., Vasilieva E., Chipurik M., Semikova P., Semenets V., et al. Interleukin 17 antagonist netakimab is effective and safe in the new coronavirus infection (COVID-19). *Eur Cytokine Netw.* 2021;32(1):8-14. DOI: 10.1684/ecn.2021.0463
  17. Pavlov R.E., Tsarenko S.V., Sekinaeva A.V., Rybin P.N., Nagibina M.V., Soshnikova E.V., et al. Experience in the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 on an outpatient basis. *Klinicheskaja medicina.* 2020;98(6):449-455. Russian. (Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В. и соавт. Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях. *Клиническая медицина.* 2020;98(6):449-455.) DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455
  18. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N., Samoilenko V., Tyurin I.N. Comparative efficacy and safety of the use of IL-6 monoclonal antibodies in patients with severe new COVID-19 coronavirus infection. A retrospective cohort study. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov.* 2021;1:69-76. Russian. (Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2021;1:69-76.) DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76
  19. Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., Slepsova S.S., Strebkova E.A., Khudyakova E.A., et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskij arhiv.* 2020;92(12):148-154. Russian. (Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыtkова О.В., Слещова С.С., Стребкова Е.А., Худякова Е.А. и соавт. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):148-154.) DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522
  20. Tocilizumab for patients with cancer and COVID-19 disease. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370834>. Accessed April 05, 2022.
  21. Kumar P.N., Hernández-Sánchez J., Nagel S., Feng Y., Cai F., Rabin J., et al. Safety and efficacy of tocilizumab 4 or 8 mg/kg in hospitalized patients with moderate to severe coronavirus disease 2019 pneumonia: a randomized clinical trial. *Open Forum Infect Dis.* 2021;9(1):ofab608. DOI: 10.1093/ofid/ofab608
  22. Zhao H., Zhu Q., Zhang C., Li J., Wei M., Qin Y., et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: a multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:110825. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110825
  23. Wang D., Fu B., Peng Z., Yang D., Han M., Li M., et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med.* 2021;15(3):486-494. DOI: 10.1007/s11684-020-0824-3
  24. Rodríguez-Baño J., Pachón J., Carratalà J., Ryan P., Jarrín I., Yllescas M., et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):244-252. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.010
  25. Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Yu., Yavrovsky A.G., Umbetova K.T., et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 hospitalized in the ICU: a retrospective cohort study. *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 2020;29(4):17-25. Russian. (Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т. и соавт. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29(4):17-25.) DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25
  26. Della-Torre E., Campochiaro C., Cavalli G., De Luca G., Napolitano A., La Marca S., et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1277-1285. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218122
  27. Kooistra E.J., Waalders N.J.B., Grondman I., Janssen N.A.F., de Nooijer A.H., Netea M.G., et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):688. DOI: 10.1186/s13054-020-03364-w
  28. Huet T., Beaussier H., Voisin O., Jouveshomme S., Dauriat G., Lazareth I., et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e393-e400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8

29. Pontali E., Volpi S., Signori A., Antonucci G., Castellana M., Buzzi D., et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1217-1225. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.024
30. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Tsareva N.A., Yaroshetskiy A.I., Merzhoeva Z.M., Nuralieva G.S., et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: a pilot study. *Cytokine.* 2021;146:155627. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155627
31. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., Mazurov V.I., Musaev G.H., Moiseeva O.M., 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):1233-1246. DOI: 10.1007/s00011-021-01507-5
32. Study of the efficacy and safety of a single administration of olokizumab and rph-104 with standard therapy in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection (COVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>. Accessed April 05, 2022.
33. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaut P., et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
34. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D., et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340
35. Rosas I.O., Bräu N., Waters M., Go R.C., Hunter B.D., Bhagani S., et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
36. Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., Savoldi L., et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
37. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., Golob J.L., Gandhi T.N., Wang L., et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):e445-e454. DOI: 10.1093/cid/ciaa954
38. Mehta M., Purpura L.J., McConville T.H., Neidell M.J., Anderson M.R., Bernstein E.J., et al. What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249349. DOI: 10.1371/journal.pone.0249349
39. Soin A.S., Kumar K., Choudhary N.S., Sharma P., Mehta Y., Kataria S., 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, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):511-521. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3
40. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.M., Nichol A.D., Arabi Y.M., et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-1502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433
41. Lescure F.X., Honda H., Fowler R.A., Lazar J.S., Shi G., Wung P., et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):522-532. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
42. An adaptive phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing efficacy and safety of sarilumab for hospitalized patients with COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04315298?term=sarilumab&cond=COVID-19&draw=2&rank=1>. Accessed April 05, 2022.
43. CORIMUNO-19 Collaborative group. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(1):e24-e32. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00315-5
44. Merchante N., Cárcel S., Garrido-Gracia J.C., Trigo-Rodríguez M., Moreno M.Á.E., León-López R., et al. Early use of sarilumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia and features of systemic inflammation: the SARICOR randomized clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(2):e0210721. DOI: 10.1128/AAC.02107-21
45. Sancho-López A., Caballero-Bermejo A.F., Ruiz-Antorán B., Muñoz Rubio E., García Gasalla M., Buades J., et al. Efficacy and safety of sarilumab in patients with COVID19 pneumonia: a randomized, phase III clinical trial (SARTRE Study). *Infect Dis Ther.* 2021;10(4):2735-2748. DOI: 10.1007/s40121-021-00543-2
46. 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;9(3):295-304. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
47. Kyriazopoulou E., Poulakou G., Milionis H., Metallidis S., Adamis G., Tsiakos K., et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1752-1760. DOI: 10.1038/s41591-021-01499-z
48. Bozzi G., Mangioni D., Minoia F., Aliberti S., Grasselli G., Barbeta L., et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: an observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):561-566.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.11.006
49. Caricchio R., Abbate A., Gordeev I., Meng J., Hsue P.Y.,

- Neogi T., et al; CAN-COVID Investigators. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(3):230-239. DOI: 10.1001/jama.2021.9508
50. Rose-John S., Winthrop K., Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399-409. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.83
51. Başaran S., Şimşek-Yavuz S., Meşe S., Çağatay A., Medetalibeyoğlu A., Öncül O., et al. The effect of tocilizumab, anakinra and prednisolone on antibody response to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a prospective cohort study with multivariate analysis of factors affecting the antibody response. *Int J Infect Dis*. 2021;105:756-762. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.031
52. Muraguchi A., Hirano T., Tang B., Matsuda T., Horii Y., Nakajima K., et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med*. 1988;167(2):332-344. DOI: 10.1084/jem.167.2.332
53. Cabanov A., Flood B.A., Bloodworth J., Higgs E.F., Fessler J., Leung M., et al. Abstract S04-02: treatment with tocilizumab does not inhibit induction of anti-COVID-19 antibodies in patients with severe SARS-CoV-2 infection. *Clin Cancer Res*. 2020;26(18 Suppl.):S04-02. DOI: 10.1158/1557-3265.COVID-19-S04-02
54. Mori S., Ueki Y., Hirakata N., Oribe M., Hidaka T., Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):2006-2010. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201950
55. Pharmacovigilance. Eds. Kolbin A.S., Zyryanov S.K., Belousov D.Yu., Loginovskaya O.A. 2nd ed. (supplemented). Moscow: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2022. 256 p. Russian. (Фармаконадзор. Под редакцией Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю., Логиновской О.А. 2-е изд. (дополненное). М.: Издательство ОКИ: Букки Веди, 2022. 256 с.)
56. Roche says U.S. FDA grants priority review to Actemra for COVID-19. Available at: [www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/roche-says-us-fda-grants-priority-review-actemra-covid-19-2022-04-04/](http://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/roche-says-us-fda-grants-priority-review-actemra-covid-19-2022-04-04/). Accessed April 05, 2022.
57. Charan J., Dutta S., Kaur R., Bhardwaj P., Sharma P., Ambwani S., et al. Tocilizumab in COVID-19: a study of adverse drug events reported in the WHO database. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(9):1125-1136. DOI: 10.1080/14740338.2021.1946513
58. Gatti M., Fusaroli M., Caraceni P., Poluzzi E., De Ponti F., Raschi E. Serious adverse events with tocilizumab: pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(3):1533-1540. DOI: 10.1111/bcp.14459