

ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (Обзор литературы)

Л.С. Круглова*, Н.О. Переверзина, Е.А. Шатохина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

ISSUES OF GENE-ENGINEERING PREPARATIONS APPLIED IN NEW CORONAVIRAL INFECTION COVID-19 (A literature review)

L.S. Kruglova*, N.O. Pereverzina, E.A. Shatokhina

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: kruglovals@mail.ru

Аннотация

В условиях пандемии актуальным является ряд вопросов, касающихся применения генно-инженерной терапии: во-первых – это тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями, которые получают или являются кандидатами на ГИБТ, во-вторых – это данные о синдроме цитокинового шторма, наблюдаемом у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции COVID-19, и целесообразности применения у них ГИБТ.

Ключевые слова: генно-инженерная терапия, новая коронавирусная инфекция COVID-19, синдром цитокинового шторма, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-18, ИФН.

Abstract

Under the pandemic outbreak, issues of gene-engineering biotherapy (GEBT) are relevant: first, it is a tactics of treating patients with chronic diseases who are subject to or are candidates to gene-engineering biotherapy; second, it is data on a cytokine storm syndrome, which is observed in COVID-19 patients, and reasonability of GEBT application in such patients.

Key words: biologic therapy, novel coronavirus COVID-19, cytokine storm syndrome, IL-6, TNF, IL-1, IL-18, IFN.

Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Шатохина Е.А. Вопросы применения генно-инженерных препаратов в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 36-42.

В настоящее время в мире возникла пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, представляющая серьезную угрозу здоровью и жизни людей [1]. В условиях пандемии актуальным является ряд вопросов, касающихся применения генно-инженерной терапии (ГИБТ): во-первых – это тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями, которые получают или являются кандидатами на ГИБТ, во-вторых – это данные о синдроме цитокинового шторма (СЦШ), наблюдаемом у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции COVID-19, и целесообразности применения у них ГИБТ.

Применение генно-инженерных препаратов в условиях инфекции COVID-19 у больных псориазом

На сегодняшний день накоплен опыт и проанализированы данные по применению ГИБТ у па-

циентов с хроническими заболеваниями, в частности в дерматологии при псориазе, что отражено в национальных клинических рекомендациях [2-4]. Генно-инженерные препараты назначаются пациентам с тяжелыми, порой жизнеугрожающими состояниями, поэтому прерывание курса может привести к более серьезным последствиям, например, обострению и неблагоприятным исходам основного заболевания, в отсроченный период – к потере эффективности ГИБТ, в том числе из-за образования нейтрализующих антител. Независимость от нозологии позиция ведущих мировых и отечественных специалистов сводится к тому, что данный вид терапии не вызывает повышенный риск развития COVID-19 и лечение пациентов, уже получающих ГИБТ, должно быть продолжено [1-8]. В отношении инициации терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции препарата-

ми ГИБТ необходимо принятие взвешена на основе оценки соотношения риска/пользы, особенно у лиц с факторами неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Обобщенные данные по применению препаратов ГИБТ у пациентов с псориазом представлены в таблице. Эти данные можно экстраполировать и на другие клинические ситуации, когда пациенты находятся на иммуносупрессивной терапии.

Наиболее подробные рекомендации, основанные на анализе регистра больных псориазом PsoBest, опубликованы в Германии [2]. Эксперты пришли к выводу, что нет никакого дополнительного риска вирусных инфекций у пациентов с псориазом, получающих долгосрочную иммуносупрессивную терапию следующими классами препаратов: блокаторами ИЛ-17, блокаторам ИЛ-23, блокатором ИЛ-12/23, сложными эфирами фумаровой кислоты (данный препарат не зарегистрирован в России для лечения псориаза), апремиластом и метотрексатом. В периоды предыдущих эпизодов эпидемического распространения вирусных заболеваний не было значительного повышения риска

осложнений у пациентов, получавших терапию системными препаратами по поводу псориаза с учетом предпринятых дополнительных защитных мер в этой группе лиц (соблюдение правил социального поведения). Для ГИБТ блокаторами ФНО наблюдается слегка повышенный риск (особенно для инфликсимаба). Также следует помнить, что на фоне применения блокаторов ФНО возможно отсутствие лихорадки, что может затруднить раннюю диагностику инфекции COVID-19. Убедительных данных о длительном применении циклоспорина в условиях пандемии COVID-19 пока нет. Эксперты не исключают возможности инициации терапии у новых пациентов при наличии показаний, на основании оценки риска/пользы, подписанного информированного согласия и подробного информирования пациента. Однако следует соблюдать особую осторожность при проведении системной терапии псориаза при наличии рисков тяжелого течения: пожилой возраст; сахарный диабет II типа и хроническая обструктивная болезнь легких, так как данные группы пациентов продемонстрировали большую восприимчивость к COVID-19

Таблица

Рекомендации по тактике ведения пациентов с псориазом, получающих ГИБТ [1-8]

Рекомендация	Комментарии
Не рекомендуется прерывать терапию ГИБП	На настоящее время не выявлено дополнительных рисков развития вирусных инфекций у пациентов, получающих терапию анти-IL-17, анти-IL-23 и анти-IL-12/23 ГИБП, апремиластом и метотрексатом Для TNF-блокаторов возможен слегка повышенный риск, особенно для инфликсимаба Для лечения циклоспорином пока нет убедительных данных
Рекомендуется проводить мониторинг оценки риска и пользы терапии ГИБП у пациентов с рисками тяжелого течения COVID-19	1. Возраст пациента (группа риска – 60 лет и старше) 2. Наличие серьезных сопутствующих заболеваний, повышающих риск более тяжелого течения COVID-19 в случае его возникновения (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования) 3. Каждый пациент должен оцениваться индивидуально, исходя из особенностей заболевания, профиля сопутствующих заболеваний и предпочтений самого пациента
При наличии показаний больным среднетяжелым и тяжелым псориазом назначается системная терапия	Возможно начало нового системного лечения с помощью иммуносупрессивных препаратов, которое должно основываться на информированном согласии, оценке риска и пользы, с учетом индивидуальных рисков развития инфекции Для инициации не целесообразно назначать ГИБП из группы анти-TNF-блокаторов или циклоспорин новым пациентам с псориазом. На фоне терапии анти-TNF препаратами может отсутствовать лихорадка, что может затруднить раннюю диагностику COVID-19.
При диагностике COVID-19 или в случаях клинического подозрения на инфекцию COVID-19	Применение иммуносупрессивных препаратов, в том числе ГИБП, должно быть отложено длительностью в зависимости от конкретной клинической ситуации с пациентом Рекомендовано прерывание терапии ГИБП до выздоровления от инфекции COVID-19 (как и при возникновении любого острого инфекционного заболевания)
Лечение больных псориазом, ПсА с диагностированным COVID-19	Пациентам с псориазом, ПсА лечение инфекции COVID-19 проводится в соответствии с существующими рекомендациями
Обязательное информирование пациентов	Все пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, должны быть проинформированы о мерах по индивидуальной профилактике распространения COVID-19

[2]. Среди других факторов, которые могут неблагоприятно влиять на течение COVID-19, можно отметить сердечно-сосудистые заболевания, в том числе тяжелую артериальную гипертензию, заболевания печени, почек, нарушения со стороны дыхательной системы, онкологические заболевания, которые часто наблюдаются у больных псориазом [5,7].

Синдром цитокинового шторма при инфекции COVID-19 и применение препаратов ГИБТ

Имеющиеся данные о новой коронавирусной инфекции свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелыми формами наблюдается аномальное истощение Т-лимфоцитов, которые играют решающую роль в иммунном ответе. Кроме того, считают, что SARS-CoV-2 не атакует Т-клетки напрямую, а, вероятнее всего, запускает выброс цитокинов, которые затем приводят к истощению иммунной системы и неконтролируемому воспалению в организме. Данное явление называется синдромом цитокинового шторма (СЦШ) [9].

Эксперименты на клетках *in vitro* показывают, что отсроченное высвобождение цитокинов и хемокинов происходит в респираторных эпителиальных клетках, дендритных клетках (ДК) и макрофагах (МФ) на ранней стадии инфекции SARS-CoV. Позднее клетки секретируют низкие уровни интерферонов (ИФН) и высокие уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО) и хемокинов (С-С мотивный хемокиновый лиганд (CCL-2, CCL-3 и CCL-5) [10]. Быстрая репликация SARS-CoV способствует замедленному высвобождению ИФН- α/β , что сопровождается повышением уровня моноклеарных МФ. Данные воспалительные клетки получают активирующие сигналы через рецепторы ИФН- α/β на своей поверхности и продуцируют больше хемоаттрактантов моноцитов, таких как CCL2, CCL7 и CCL12, что приводит к дальнейшему накоплению моноклеарных макрофагов, которые синтезируют провоспалительные цитокины ФНО, ИЛ-6, ИЛ1- β и синтазу оксида азота (NO), тем самым усугубляя тяжесть течения заболевания [11].

Высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-7, GM-CSF (от англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), MIP1- α (macrophage inflammatory protein 1- α), ИФН- γ , IP10 (interferon- γ , inducible protein 10) и MCP-1 (monocyte chemo-attractant protein 1) также коррелировали с тяжестью заболевания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и у пациентов с вероятностью попадания в отделение интенсивной терапии [12].

В статье Yang и соавт. сообщается и о повышенных уровнях ИЛ-18, HGF (hepatocyte growth

factor), MCP-3 (monocyte chemotactic protein-3), MIG (monokine induced gamma interferon), СТАСК (cutaneous T-cell-attracting chemokine) у пациентов с COVID-19 [13]. Высокие уровни экспрессии ИЛ-1 β , ИФН- γ , IP-10 и MCP-1 могут активировать клеточный ответ Т-хелперов 1 типа (Th1) [12]. Однако, в отличие от пациентов с SARS, у пациентов с COVID-19 также имеются повышенные уровни секретируемых клетками Th2 цитокинов (таких, как ИЛ-4 и ИЛ-10), которые ингибируют воспалительный ответ. Уровни рецептора ИЛ-2 и цитокина ИЛ-6 в сыворотке у пациентов с COVID-19 положительно коррелируют с тяжестью заболевания [14,15].

Антагонисты ИЛ-6

Уровень ИЛ-6 в сыворотке тяжело больных пациентов с COVID-19 значительно повышен. На сегодняшний день доступно несколько препаратов, включая ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и ингибиторы непосредственно ИЛ-6 (силтуксимаб, клазакизумаб, сирукумаб) [16].

Клинические исследования в Китае показали, что тоцилизумаб эффективен при лечении тяжело больных пациентов с обширными двусторонними поражениями легких, у которых повышен уровень ИЛ-6. Первая доза была 4-8 мг/кг. Рекомендуемая дозировка составляла 400 мг с 0.9% физиологическим раствором, разведенным до 100 мл. Время инфузии составляло более 1 ч. Для пациентов с низкой эффективностью первой дозы, можно дополнительно применить препарат через 12 ч (в аналогичной дозе) [17]. Хи и соавт. сообщили о результатах терапии тоцилизумабом 21 пациента с тяжелым COVID-19 [18]. Однако контрольной группы не было. Это исследование продемонстрировало снижение потребности в кислороде (75%), разрешение очагов на компьютерной томограмме (90.5%) и клиническое улучшение (100%). О побочных эффектах или смертельных исходах не сообщалось. Чтобы оценить результаты потенциальной контрольной группы, которой не вводили тоцилизумаб, Хи и соавт. ссылались на результаты предыдущего исследования. Roumier и соавт. сообщили, что тоцилизумаб значительно снижал потребность в искусственной вентиляции легких и риск последующей госпитализации [19].

Одним из важнейших вопросов, на который необходимо ответить, - это оптимальные сроки введения анти-ИЛ-6. Если ввести слишком рано, лекарства могут отрицательно повлиять на клиренс вируса. Если слишком поздно, лекарства могут быть недостаточно эффективными. Идеальное

время должно быть оценено в клинических испытаниях. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний для оценки безопасности и эффективности ингибиторов ИЛ-6 с использованием различных протоколов (идентификаторы ClinicalTrials.gov: NCT04332913, NCT04322773, NCT04317092, JNCT04320615, NCT04306705, NCT04324073, NCT04315298, NCT04315480, NCT04321993, NCT04335071, NCT04348500, NCT04329650, NCT04330638, NCT04345289, NCT04327188, NCT0432343418). В Китае тоцилизумаб также оценивается в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами (идентификаторы: ChiCTR2000029765, ChiCTR2000030796, ChiCTR2000030442, ChiCTR2000030894).

Следует отметить, что с марта 2020 г. тоцилизумаб официально включен в программу лечения больных COVID-19 Национальной комиссией здравоохранения Китая: «Тоцилизумаб можно применять у пациентов с обширной двусторонней пневмонией легких или у пациентов в тяжелом или критическом состоянии, у которых обнаружены повышенные уровни ИЛ-6».

Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) опубликовало рекомендации, в которых указывается, что тоцилизумаб следует использовать только в контексте клинического исследования, поскольку недостаточно научных данных по данному препарату [20].

Блокаторы ФНО

ФНО является одним из ключевых воспалительных факторов, которые вызывают цитокиновый шторм. Соответственно данный цитокин является еще одной мишенью в лечении СЦШ. Поскольку ингибиторы ФНО давно используются в медицинской практике, некоторые ученые утверждают, что имеется достаточно доказательств целесообразности использования блокаторов ФНО при COVID-19 [21].

Метаанализ показал, что терапия блокаторами ФНО значительно улучшила выживаемость у пациентов с сепсисом [22]. В доклинических исследованиях установлено, что ФНО играет важную роль в остром повреждении легких и уменьшает Т-клеточный ответ у мышей, зараженных SARS-CoV. Нейтрализация активности непосредственно ФНО или его рецептора обеспечивает защиту от SARS-CoV и приводит к снижению смертности [23]. Другие исследователи также приводят доводы в пользу использования блокаторов ФНО, так как они способствуют уменьшению количества лейкоцитов в воспаленных тканях, а также снижают количество молекул адгезии и хемокинов [24].

Предполагается, что инициация терапии ингибиторами ФНО наиболее целесообразна у пациентов со средней степенью тяжести заболевания в ранние сроки после их поступления в больницу [21]. На сегодняшний день зарегистрировано только одно РКИ, оценивающее адалимумаб в лечении COVID-19 (ChiCTR2000030089). Однако пока блокаторы ФНО все еще не были предложены в качестве препаратов терапии пациентов с COVID-19.

Антагонисты ИЛ-1 и ИЛ-18

Во время цитокинового шторма тремя наиболее важными цитокинами в семействе ИЛ-1 являются ИЛ-1 β , ИЛ-18 и IL-33. Наибольшее количество исследований сейчас сосредоточено на возможном ингибировании ИЛ-1 β , повышение которого наблюдается в периферической крови пациентов с COVID-19 пневмонией [12,25]. Данный факт заинтересовал ученых, поскольку ИЛ-1 имеет короткий период полураспада в сыворотке и редко выделяется в периферической крови. Эти данные свидетельствуют о высоком уровне продукции ИЛ-1 β , что подтверждается сообщениями, указывающими на активацию генов ИЛ-1 β и ИЛ-1R1 [12,25].

Анакинра, антагонист ИЛ-1, может быть использована для лечения цитокинового шторма, вызванного коронавирусной инфекцией. Данный препарат значительно улучшал 28-дневную выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом [26]. В настоящее время продолжаются клинические испытания эффективности использования анакинры при COVID-19 (NCT04330638, NCT04341584, NCT04339712, NCT04324021). Канакинумаб — моноклональное антитело, блокирующее ИЛ-1 β , также изучается в клиническом исследовании (NCT04348448). Однако он имеет более длительный период полураспада (26 дней), что может быть проблематичным для инфицированных пациентов.

ИФН- α/β и их ингибиторы

ИФН- α и ИФН- β являются потенциально эффективными лекарственными средствами против SARS-CoV-2 [11,27]. В исследованиях выявлено, что ИФН- β 1b и ИФН- β 1a являются наиболее мощными подтипами для ингибирования SARS-CoV (вероятно, даже больше для SARS-CoV-2) [28]. ИФН I типа необходимо вводить как можно раньше после заражения (до появления симптомов), но не на поздней стадии [11, 29]. По данным китайских рекомендаций ингаляции ИФН- α могут снизить уровень инфицирования SARS-CoV-2 и служить средством профилактики [30], однако предпочтительными остаются внутривенные и подкожные пути введения [27].

Ингибиторы ИФН- γ

Несмотря на то, что ИФН- γ является ключевым фактором в возникновении синдрома цитокинового шторма при инфекции SARS-CoV [31], не обнаружено повышения уровня ИФН- γ в сыворотке у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [13,25,32]. Другие исследования свидетельствуют о незначительном повышении уровня ИФН- γ в сыворотке пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 [12,33]. Тем не менее один метаанализ показал связь между высоким соотношением ИЛ-6/ИФН- γ и тяжестью заболевания. Данный факт указывает на то, что более низкие уровни ИФН- γ должны скорее свидетельствовать о худшем прогнозе [34].

Эмапалумаб (Emapalumab) — моноклональное антитело, направленное против ИФН- γ . Данный препарат одобрен для лечения детей и взрослых с рефрактерным, рецидивирующим гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и непереносимостью к традиционной терапии (несмотря на отсутствие данных клинических испытаний у взрослых) [35]. Ученые предполагают, что ингибиторы ИФН- γ также могут быть еще одной мишенью в лечении цитокинового шторма при COVID-19 [36].

Ингибиторы ИФН- λ

ИФН- λ активирует эпителиальные клетки и снижает мононуклеарную макрофагальную провоспалительную активность ИФН- α/β . Кроме того, ИФН- λ ингибирует рекрутирование нейтрофилов в места воспаления. SARS-CoV и MERS-CoV в основном инфицируют альвеолярные эпителиальные клетки (АЭК). ИФН- λ активирует противовирусные гены в эпителиальных клетках, тем самым оказывая противовирусное действие без чрезмерной стимуляции иммунной системы человека. Следовательно, ИФН- λ может быть перспективным методом лечения СЦШ [17]. В некоторых исследованиях применялись пегилированные и неpegилированные интерфероны для лечения коронавирусной инфекции, но эффективность значительно варьировала из-за применения различных схем лечения. Раннее введение интерферонов имеет преимущества в снижении вирусной нагрузки и в определенной степени уменьшает выраженность клинических симптомов пациентов. Тем не менее ИФН- λ не снижал уровень смертности [37]. За исключением раннего введения, использование интерферонов в другие периоды времени не приносит больше пользы, чем лечение плацебо [38].

Другие препараты, потенциально эффективные при синдроме цитокинового шторма

Глюкокортикостероиды

Время введения и дозировка ГКС очень важны при лечении тяжелобольных пациентов с COVID-19. Слишком раннее введение ГКС ингибирует запуск механизмов иммунной защиты организма, тем самым увеличивая вирусную нагрузку и в конечном итоге приводя к неблагоприятным последствиям. Поэтому ГКС в основном используются у пациентов в тяжелом состоянии, так как именно у них развивается СЦШ. Ингибирование чрезмерного воспаления посредством своевременного введения ГКС на ранней стадии воспалительного СЦШ эффективно предотвращает возникновение острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Следует отметить, что большие дозы ГКС могут задерживать клиренс коронавируса вследствие иммуносупрессии [39].

Хлорохин

Хлорохин (Chloroquinum) ингибирует выработку и высвобождение ФНО и ИЛ-6, что указывает на то, что хлорохин может подавлять цитокиновый шторм у пациентов, инфицированных COVID-19 [40]. Хлорохинфосфат с успехом использовался для лечения взрослых с инфекцией COVID-19 в возрасте от 18 до 65 лет в Китае [41].

Улинастатин

Улинастатин (Ulinastatin) является природным противовоспалительным веществом. Он защищает эндотелий сосудов, подавляя выработку и высвобождение медиаторов воспаления. Улинастатин снижает уровни провоспалительных факторов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и ИФН- γ , и повышает уровень противовоспалительного фактора ИЛ-10 [42]. Таким образом, данный препарат может влиять на цитокиновый шторм. Исследования на животных показывают, что противовоспалительное действие высоких доз улинастатина эквивалентно действию гормонов [43]. Однако, в отличие от глюкокортикоидов, улинастатин не ингибирует защитные иммунные функции и вряд ли вызовет осложнения. Следовательно, улинастатин имеет большие перспективы применения в лечении СЦШ при COVID-19 [17].

Мезенхимальные стволовые клетки

Было доказано, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают не только потенциалом к самообновлению и дифференцировке клеток, но также имеют сильные противовоспалительные и иммунорегуляторные свойства. МСК могут ингибировать аномальную активацию Т-лимфоцитов и

макрофагов и индуцировать их дифференцировку в подгруппы регуляторных Т-клеток (Treg) и противовоспалительные макрофаги. МСК также могут ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИФН- γ , тем самым уменьшая вероятность возникновения цитокинового шторма [44,45]. Данных по использованию МСК при инфекции COVID-19 в доступной литературе нет, однако можно предположить, что многие свойства МСК сделают их перспективным методом лечения СЦШ.

Колхицин

Колхицин — это давно известный препарат с противовоспалительными свойствами, который ингибирует ИЛ-1 β и его последующий воспалительный каскад. В настоящее время проводится пять РКИ (NCT04322682, NCT04322565, NCT04328480, NCT04326790, NCT04350320) для изучения эффективности колхицина у пациентов с COVID-19, в том числе с СЦШ.

Заключение

Независимо от нозологии позиция ведущих мировых и отечественных специалистов сводится к тому, что применение ГИБТ не вызывает повышенный риск развития COVID-19 и лечение пациентов уже получающих ГИБТ, должно быть продолжено. В отношении инициации терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции препаратами ГИБТ необходимо принятие взвешенного решения на основе оценки соотношения риска/пользы, особенно у лиц с факторами неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В настоящий момент отсутствует утвержденная тактика ведения пациентов для назначения ГИБТ в условиях COVID-19. Однако имеющиеся данные уже позволяют говорить о перспективном направлении в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в том числе с синдромом цитокинового шторма.

Литература

1. Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
2. Augustin M. et al. Recommendations for systemic therapy in persons with psoriasis during the pandemic phase of SARS-CoV-2 (corona virus). *PsoNet*; 2020. URL: https://www.psobesV.de/wp-content/uploads/2020/03/RundschreibenPsoBestPsoNetCoronafinale_ngl.1.1.pdf
3. Novel coronavirus 2019-nCoV. European Commission; 2019. URL: https://eP.europa.eu/health/coronavirus_en.
4. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>.

5. Wang V. et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19 // *The Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10228. — P. e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
6. Yang J. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
7. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
8. Hruza G.J. et al. Guidance on the use of biologic agents during COVID-19 outbreak. AAD; 2020. URL: https://assets.ctfassets.net/1ny4yoirygia/PicgNuD0IpYd9MSOwab47/023ce3cf6eb82cb304b4ad4a8ef50d56/Biologics_and_COVID-19.pdf
9. Diao B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Frontiers in Immunology*. — 2020. — V. 11. — P. 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
10. Lau S. K. P. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment // *Journal of General Virology*. — 2013. — V. 94. — №. 12. — P. 2679-2690. doi: 10.1099/vir.0.055533-0.
11. Channappanavar R. et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // *Cell host & microbe*. — 2016. — V. 19. — №. 2. — P. 181-193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007
12. Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Yang Y. et al. Exuberant elevation of IP-10 // MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*. — 2020. — V. 2002. — P. 2020. doi: 10.1101/2020.03.02.20029975.
14. Chen L. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. — 2020. — V. 43. — P. E005-E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
15. Mehta P. et al. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and // *Lancet*. — 2020. — V. 6736. — №. 20. — P. 19-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
16. Liu B. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? // *Journal of Autoimmunity*. — 2020. — P. 102452. doi: 10.1016/j.jauv.2020.102452
17. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment // *Journal of Infection*. — 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
18. Xu X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2020. doi: 10.1073/pnas.2005615117
19. Roumier M. et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19 // *Medrxiv*. — 2020. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861.
20. Bhimraj A. et al. Infectious diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 // *Clinical Infectious Diseases*. — 2020. doi: 10.1093/cid/cia478.
21. Feldmann M. et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed // *The Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10234. — P. 1407-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
22. Qiu P. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis // *Critical care medicine*. — 2013. — V. 41. — №. 10. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182982add.

23. McDermott J. E. et al. The effect of inhibition of PPI and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus // *BMC systems biology*. — 2016. — V. 10. — №. 1. — P. 93. doi: 10.1186/s12918-016-0336-6.
24. Taylor P. P. et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor - blockade in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. — 2000. — V. 43. — №. 1. — P. 38-47. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<38::AID-ANR6>3.0.CO;2-L.
25. Xiong Y. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients // *Emerging Microbes & Infections*. — 2020. — V. 9. — №. 1. — P. 761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
26. Shakoory B. et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial // *Critical care medicine*. — 2016. — V. 44. — №. 2. — P. 275. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
27. Sallard E. et al. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19 // *Antiviral Research*. — 2020. — P. 104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
28. Lokugamage K. G. et al. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment // *BioRxiv*. — 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
29. Siddiqui H. K., Mehra M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States // *A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2020. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
30. Shen K. L., Yang Y. H. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. — 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
31. Huang K. J. et al. An interferon related cytokine storm in SARS patients // *Journal of medical virology*. — 2005. — V. 75. — №. 2. — P. 185-194. doi: 10.1002/jmv.20255.
32. Wan S. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) // *MedRxiv*. — 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
33. Song P. Y. et al. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients // *MedRxiv*. — 2020. DOI: doi: 1101/2020.03.05.20031906.
34. Lagunas Rangel F. A., Chávez Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients // *Journal of Medical Virology*. — 2020. doi: 10.1002/jmv.25900.
35. Vallurupalli M., Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood*. — 2019. — V. 134. — №. 21. — P. 1783-1786. doi: 10.1182/blood.2019002289
36. Jamilloux Y. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions // *Autoimmunity Reviews*. — 2020. — P. 102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
37. Arabi Y. M. et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study // *Clinical infectious diseases*. — 2020. — V. 70. — №. 9. — P. 1837-1844. doi: 10.1093/cid/ciz544.
38. Zumla A. et al. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options // *Nature reviews Drug discovery*. — 2016. — V. 15. — №. 5. — P. 327. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
39. Qin Y. Y. et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe coronavirus disease 2019: protocol of a randomized controlled trial // *Chinese Medical Journal*. — 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000791.
40. Gao J., Tian Z. Yang X. breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of covid-19 associated pneumonia in clinical studies. *biosci Trends*. 2020 epub ahead of print // *Press*. doi: — V. 10. doi: 10.5582/bsV.2020.01047.
41. Jie Z. et al. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. — 2020. — V. 43. — P. E019. doi: 10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2020.03.009.
42. Wang H. et al. Improvement of sepsis prognosis by ulinastatin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Frontiers in Pharmacology*. — 2019. — V. 10. — P. 1370. doi: 10.3389/fphar.2019.01370.
43. Ju M. et al. Ulinastatin ameliorates LPS-induced pulmonary inflammation and injury by blocking the MAPK/NF- κ B signaling pathways in rats // *Molecular medicine reports*. — 2019. — V. 20. — №. 4. — P. 3347-3354. doi: 10.3892/mmr.2019.10561.
44. Uccelli A., de Rosbo N. K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2015. — V. 1351. — №. 1. — P. 114-126. doi: 10.1111/nyas.12815.
45. Ben-Mordechai V. et al. Targeting macrophage subsets for infarct repair // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. — 2015. — V. 20. — №. 1. — P. 36-51. doi: 10.1177/1074248414534916.