

Ингибиторы интерлейкина-6: от терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний до использования при COVID-19

Н.В. Муравьева , <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>, muravjeva@mail.ru

Б.С. Белов, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Ключевую роль в развитии хронического аутоиммунного воспаления играют провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин 6 (ИЛ-6). Внедрение в клиническую практику моноклональных антител, ингибирующих ИЛ-6, является значимым событием в ревматологии и в настоящее время рассматривается как перспективное направление в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Первым ингибитором ИЛ-6 (иИЛ-6), вошедшим в практику ревматологов, стал тоцилизумаб (ТЦЗ), вторым – сарилумаб (САР). В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность иИЛ-6: применение препаратов приводит к быстрому уменьшению клинических проявлений ревматоидного артрита (РА) и снижению лабораторных признаков воспаления, способствуя достижению низкой активности или ремиссии, улучшает качество жизни пациентов, а также замедляет рентгенологическое прогрессирование заболевания. В то же время иИЛ-6 обладают удовлетворительным профилем безопасности. Всеобщая проблема современности – пандемия новой коронавирусной инфекции закономерно привела к попыткам использования иИЛ-6 у пациентов с тяжелым и критическим течением заболевания, поскольку в патогенезе COVID-19 важную роль играет именно ИЛ-6, что подтверждается результатами многочисленных исследований. Однако данные об эффективности и безопасности этих препаратов при COVID-19 противоречивы, что требует проведения более масштабных контролируемых исследований. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы эффективности и безопасности ТЦЗ и САР у больных ревматологического профиля и у пациентов с COVID-19. Обзор иллюстрирован примерами из реальной клинической практики.

Ключевые слова: интерлейкин 6, тоцилизумаб, сарилумаб, иммуновоспалительные ревматические заболевания, ревматоидный артрит, COVID-19, синдром цитокинового шторма

Для цитирования: Муравьева Н.В., Белов Б.С. Ингибиторы интерлейкина-6: от терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний до использования при COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(11):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-88-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interleukin-6 inhibitors: from the therapy of immuno-inflammatory rheumatic diseases to use in COVID-19

Natalia V. Muravyeva , <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>, muravjeva@mail.ru

Boris S. Belov, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The key role in the development of chronic autoimmune inflammation is played by pro-inflammatory cytokines, in particular, interleukin 6 (IL-6). The introduction into clinical practice of monoclonal antibodies inhibiting IL-6 is a significant event in rheumatology and is currently considered as a promising direction in the treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases. The first inhibitor of IL-6 (IL-6), which entered the practice of rheumatologists, was tocilizumab (TCZ), the second – sarilumab (SAR). Numerous studies have shown the high effectiveness of iIL-6: the use of drugs leads to a rapid decrease in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis (RA) and a decrease in laboratory signs of inflammation, contributing to the achievement of low activity or remission, improves the quality of life of patients, and also slows down the X-ray progression of the disease. At the same time, iIL-6 has a satisfactory safety profile. The universal problem of our time – the pandemic of a new coronavirus infection – has led to attempts to use IL-6 in patients with severe and critical disease, since IL-6 plays an important role in the pathogenesis of COVID-19, which is confirmed by the results of numerous studies. However, data on the efficacy and safety of these drugs in COVID-19 are contradictory, which requires conducting larger-scale controlled studies. This review examines the issues of the effectiveness and safety of TCZ and SAR in rheumatological patients and in patients with COVID-19. The review is illustrated with examples from real clinical practice.

Keywords: interleukin 6, tocilizumab, sarilumab, immuno-inflammatory rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, COVID-19, cytokine storm syndrome

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, ведущую роль в развитии хронического воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) играют провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин 6 (ИЛ-6), ингибирование которого рассматривается как перспективное направление в терапии этих болезней [1]. ИЛ-6 обладает широким спектром системной и локальной активности, функционирует как аутокринный, паракринный и «гормоноподобный» регулятор физиологических и патологических процессов (регуляция острофазового ответа, дифференцировка «иммунных» клеток, участвующих в противомикробном иммунитете, «переключение» с «врожденного» на «приобретенный» тип иммунного ответа, стимуляция гемопоэза, неоангиогенез, остеокласт-опосредованное ремоделирование костной ткани и др.). Данные, касающиеся биологических эффектов ИЛ-6, исчерпывающе освещены в обзорах ряда авторов [1–3].

Первым ингибитором ИЛ-6 (иИЛ-6), внедренным в клиническую практику, стал тоцилизумаб (ТЦЗ), представляющий собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело (мАТ) к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG₁, связывающийся как с растворимыми, так и мембранными рецепторами ИЛ-6 и ингибирующий оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации [1]. В дальнейшем был разработан другой иИЛ-6 – сарилумаб (САР), представляющий собой полностью человеческое мАТ к рецептору ИЛ-6, которое с высокой аффинностью связывается с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ-6, дозозависимым образом блокируя оба пути сигнализации ИЛ-6 без активации комплемент-зависимой или антителозависимой клеточной цитотоксичности [4]. Кроме того, в России доступны разработанные отечественными компаниями левилимаб (рекомбинантное мАТ к рецептору ИЛ-6, связывающийся и блокирующий как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6) и олкизумаб (гуманизованное мАТ, селективно связывающееся с человеческим ИЛ-6).

В настоящем обзоре рассмотрены эффективность и безопасность двух иИЛ-6 – ТЦЗ и САР при ИВРЗ и COVID-19. Представлены возможности применения ТЦЗ в реальной клинической практике.

ИНГИБИТОРЫ ИЛ-6 ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Эффективность ТЦЗ при РА была оценена в многочисленных зарубежных исследованиях (включая рандомизированные плацебо-контролируемые исследования –

РПКИ): SAMURAI, TOWARD, OPTION, RADIATE, SATORI, AMBITION, LITHE, ROSE, ACT-RAY, TAMARA, ACT-SURE [5–14]. Так, показано, что ТЦЗ эффективен у больных тяжелым РА, резистентным к метотрексату (МТ) и другим базисным противовоспалительным препаратам (БВП), ингибиторам фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α). Более того, по сравнению с другими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) установлена высокая эффективность монотерапии ТЦЗ. При этом эффективность препарата не зависит от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов, длительности и стадии заболевания, наличия или отсутствия РФ. Следует подчеркнуть, что эффект ТЦЗ является дозозависимым – хороший ответ по ACR70 или ремиссия по DAS28 чаще отмечаются у больных, получавших препарат в дозе 8 мг/кг, чем 4 мг/кг. Примечательно, что положительный клинический эффект терапии развивается быстро (в среднем через 2 нед.) и при дальнейшем применении препарата нарастает. Более того, после введения ТЦЗ происходит быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, сывороточного амилоида А, а также увеличение концентрации гемоглобина. Важной особенностью препарата является способность замедлять рентгенологическое прогрессирование РА (особенно в комбинации с МТ) независимо от влияния на клиническую активность заболевания.

Эффективность САР также была подтверждена в многоцентровых РПКИ: MOBILITY, EXTEND, KAKEHASI, TARGET, MONARCH [15–22]. Показано, что у больных активным РА, резистентным к МТ, терапия САР в дозе 150 мг или 200 мг каждые 2 нед. приводит к быстрому снижению активности РА, замедлению рентгенологического прогрессирования, улучшению качества жизни пациентов. Эффективность САР не зависит от пола, расы, возраста больных, статуса курения, длительности РА, позитивности по РФ и АЦЦП, исходного уровня С-реактивного белка, количества базисных препаратов, применения генно-инженерных биологических препаратов. Следует подчеркнуть, что лучшие рентгенологические результаты были отмечены у больных, начавших лечение с САР 200 мг каждые 2 нед., по сравнению с пациентами, ранее получавшими плацебо/САР 150 мг, с последующим переводом на САР 200 мг. Кроме того, у пациентов с массой тела больше 100 кг более эффективной является доза 200 мг.

Результаты, полученные в международных исследованиях, были подтверждены российским опытом применения ТЦЗ в рамках программы ЛОРНЕТ и САР по протоколу MOBILITY. Продемонстрированы быстрый и стойкий эффект ТЦЗ и САР при РА, улучшение качества жизни пациентов, замедление прогрессирования деструкции суставов, положительная динамика ультразвуковых признаков суставного воспаления и иммунологических биомаркеров активности воспалительного процесса [4, 23].

Эффективность ТЦЗ изучалась и при других ИВРЗ. Так, продемонстрирована высокая эффективность его при особой форме РА – болезни Стилла у взрослых (БСВ) [24]. Кроме того, эффективность препарата показана при гигантоклеточном артериите в сочетании с ревматической полимиалгией и артериите Такаясу [25]. Вместе с тем существуют данные об определенной эффективности ТЦЗ в отношении прогрессирующего фиброза кожи и легких, улучшения общего состояния) [26].

В целом иИЛ-6 обладают удовлетворительным профилем безопасности. Тем не менее терапия этими препаратами ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений, гиперлипидемии, гиперферментемии, гематологических нарушений. При этом факторами риска инфекций являются сопутствующая патология легких, возраст старше 65 лет, большая длительность РА, прием глюкокортикоидов (ГК) в дозе >5 мг/сут, применение нескольких БПВП [27, 28].

Согласно российским клиническим рекомендациям, при назначении иИЛ-6 следует принимать во внимание следующие факторы: применение указанных препаратов в качестве «первого» ГИБП наиболее целесообразно у пациентов с ярко выраженными конституциональными проявлениями РА (боли во многих суставах, длительная утренняя скованность, лихорадка, слабость, похудение, бессонница) и лабораторными нарушениями (значительное увеличение концентрации СРБ, ферритина, наличие тяжелой анемии); на фоне терапии этими препаратами необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, печеночных ферментов, липидного профиля (ТЦЗ – каждый месяц в течение первых 6 мес. терапии, САР – 1-й контроль через 4–8 нед. от начала терапии, далее: нейтрофилы, тромбоциты – по показаниям, трансаминазы и липиды – каждые 3 и 6 мес. соответственно); поскольку иИЛ-6 снижают выраженность клинических и лабораторных проявлений, характерных для острофазового воспалительного ответа, необходим тщательный мониторинг инфекционных осложнений [29].

Представляем собственные наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Л., 1987 г. р., госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сентябре 2019 г. с жалобами на боли и припухлость лучезапястных, коленных суставов, мелких суставов кистей и стоп, боли в плечевых, локтевых суставах, похудание на 5 кг за 2 мес., скованность в течение дня, субфебрильную температуру. Болен с ноября 2013 г., когда появилась утренняя скованность, развились артриты лучезапястных суставов, мелких суставов кистей. В дальнейшем присоединились артриты коленных суставов. В анализах крови: ускоренная СОЭ, повышение СРБ, РФ +++. Был диагностирован РА. Проводилась терапия сульфасалазином (СУЛЬФ) 2 г/сут (отменен из-за недостаточного эффекта), лефлуномидом (ЛЕФ) 20 мг/сут (отменен из-за развития гиперферментемии и диареи), метотрексатом (МТ) 20 мг/нед (в настоящее время), каждые

2–3 мес. в лучезапястные и коленные суставы вводили ГК. Ухудшение самочувствия в течение последних 2 мес.: похудел на 5 кг, беспокоят продолжительная утренняя скованность, боли в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных суставах, мелких суставах кистей. При осмотре: общее состояние средней степени тяжести, бледность кожных покровов, периорбитальные тени, артриты лучезапястных, коленных суставов, пястно-фаланговых суставов 2–3-х пальцев кистей, проксимального межфалангового сустава 3-го пальца правой кисти и 4-го пальца левой кисти, плюснефаланговых суставов 2–3-х пальцев стоп, болезненность плечевых, локтевых суставов. В анализах крови гемоглобин 101 г/л, лейкоциты – $8,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 468×10^9 /л, СОЭ – 69 мм/ч, hsСРБ – 140 мг/л, РФ – 127 МЕ/мл, АЦЦП > 500 Ед/мл. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: ревматоидный артрит 2-й стадии (единичные эрозии). Учитывая высокую активность заболевания, наличие конституциональных проявлений, недостаточную эффективность/развитие нежелательных явлений базисной терапии, был назначен ТЦЗ 8 мг/кг (560 мг). После первого введения ТЦЗ улучшилось самочувствие, уменьшились боли в суставах, эксудативный компонент воспаления в суставах, снизились СОЭ (37 мм/ч) и СРБ (83 мг/л). Через 6 мес. терапии купированы артриты, нормализовались СОЭ и СРБ, сохранялись минимально выраженные боли в лучезапястных, коленных суставах. Пациент не нуждался в приеме НПВП. Через 12 мес. терапии на фоне стойкой клинико-лабораторной ремиссии ТЦЗ был отменен, продолжен прием МТ 20 мг/нед. При контрольном рентгенологическом обследовании (через 12 мес. терапии) признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Через 16 мес. после отмены ТЦЗ сохраняется клинико-лабораторная медикаментозная ремиссия, пациент продолжает принимать МТ 15 мг/нед.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С., 1989 г. р., госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2013 г. с жалобами на повышение температуры до 39 °С, боли в горле, сыпь на бедрах, спине, груди, припухлость и боли в лучезапястных, голеностопных суставах, суставах стоп. Заболел 5 мес. назад, когда впервые появилась фебрильная лихорадка, незудящая сыпь на бедрах, спине, груди на высоте лихорадки. Затем присоединились боли в стопах, голеностопных суставах, боли и припухлость лучезапястных суставов. В анализах крови: лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускоренная СОЭ, повышение СРБ, РФ отр., АНФ отр., анти-ДНК отр., АЦЦП отр. Исключены инфекции, онкогематологические заболевания. Антибактериальная терапия без эффекта. При осмотре: общее состояние средней степени тяжести. Повышение температуры до фебрильных цифр. На коже в области бедер, спины, груди сыпь по типу «удара хлыстом». Увеличены подмышечные лимфоузлы. Артриты лучезапястных и голеностопных суставов. Печень и селезенка не увеличены. В анализах крови гемоглобин 127 г/л, лейкоциты – $11,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 435×10^9 /л, СОЭ – 84 мм/ч,

ферритин – 1552 мкг/л, hsCRP – 102 мг/л. Диагностирована БСВ. Назначен преднизолон 30 мг в сутки, МТ подкожно 25 мг в неделю. На фоне лечения купирована лихорадка, уменьшились припухлость и боли в суставах, снизилась лабораторная активность заболевания. В дальнейшем обострений заболевания не было. Доза преднизолона постепенно снижена до 2,5 мг в сутки. Однако осенью 2015 г. на фоне приема МТ в дозе 25 мг в неделю диагностирована гиперферментемия (повышение АЛТ в 3 раза, АСТ в 2 раза), которая, несмотря на прием гепатопротекторов, сохранялась при снижении дозы препарата до 20–15 мг в неделю. В то же время снижение дозы МТ до 10 мг в неделю привело к обострению артрита лучезапястного сустава, повышению CRP до 22 мг/л. Стабильное состояние достигнуто на комбинированной терапии преднизолоном 5 мг в сутки и МТ 10 мг в неделю. В течение последующих 2 лет обострений заболевания не было. Летом 2017 г. появилась фебрильная лихорадка, сыпь, развились артриты лучезапястных суставов, СОЭ 40 мм/ч, CRP 56,8 мг/л, ферритин 460 мкг/л. Доза преднизолона увеличена до 10 мг в сутки, назначен этанерцепт 50 мг в неделю, продолжен прием МТ 10 мг в неделю. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись артриты лучезапястных суставов, субфебрилитет, сыпь, высокий CRP. Учитывая недостаточную эффективность терапии, этанерцепт был отменен, в августе 2018 г. назначен ТЦЗ 8 мг/кг (680 мг). Уже после первого внутривенного введения ТЦЗ нормализовалась температура, исчезла сыпь, уменьшились боли в суставах, снизился уровень CRP. В дальнейшем эффект препарата нарастал, что позволило постепенно уменьшить и полностью отменить преднизолон. В течение 2018–2020 гг. обострений заболевания не было, констатирована клинико-лабораторная медикаментозная ремиссия. Доза ТЦЗ была уменьшена, затем постепенно увеличен интервал между введениями. В декабре 2020 г. ТЦЗ был отменен. В марте 2021 г. ввиду планируемой беременности у жены пациента прекращен прием МТ, который в дальнейшем не возобновлялся. Через год после отмены терапии состояние пациента остается удовлетворительным.

Данные клинические примеры демонстрируют ведущие принципы действия ТЦЗ как при раннем артрите, так и при большой продолжительности заболевания: быстрый ответ на терапию, достижение ремиссии, отсутствие рентгенологического прогрессирования, сохранение достигнутого эффекта после отмены препарата. В обоих случаях применение ТЦЗ не привело к развитию каких-либо нежелательных явлений (НЯ).

ИЛ-6 ПРИ COVID-19

Известно, что в иммунопатогенезе глобальной проблемы всего мира – пандемии COVID-19 – важную роль играет ИЛ-6. Этот факт подтверждается данными многочисленных исследований. Так, показано, что концентрация этого цитокина увеличивается в крови больных COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания. Более того, уровень ИЛ-6 ассоциируется с прогрессированием острого респираторного дистресс-синдрома

(ОРДС), потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и повышенным риском летальности. Поэтому ингибиторы ИЛ-6 (в первую очередь ТЦЗ) начали применять off-label для лечения пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19 – при развитии т. н. синдрома цитокинового шторма [30].

В настоящее время многочисленные данные, касающиеся эффективности и безопасности ТЦЗ при COVID-19, отражены в серии клинических наблюдений, в открытых исследованиях, РКИ и метаанализах. Большинство клинических случаев, которые были опубликованы еще в самом начале пандемии, демонстрируют высокую эффективность 1–3 инфузий ТЦЗ (8 мг/кг) у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 [31–35]. Вместе с тем существуют клинические наблюдения, которые свидетельствуют о сохранении критического состояния больных или наступлении летального исхода, несмотря на терапию ТЦЗ [36, 37].

S. Gupta et al. [38] на большой когорте пациентов (n = 4 485) показали, что раннее назначение ТЦЗ снижает 30-дневную смертность. Сходные данные получены в другом исследовании (n = 5 776), которое демонстрирует более низкую смертность среди больных, получавших ГК в сочетании с ТЦЗ, по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение, только ГК или ГК в сочетании с анакинрой [39]. Вместе с тем в ретроспективном когортном исследовании у больных с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ), отечественные ученые не выявили снижения летальности как при более раннем (до интубации), так и позднем (после начала ИВЛ) введении ТЦЗ в дозе 400 мг по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию [40].

В ходе международного РКИ EMPACTA [41] были изучены эффективность и безопасность ТЦЗ у госпитализированных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, которым не проводили ИВЛ. У получавших ТЦЗ наблюдали значимое снижение риска перевода на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо – 12,2% и 19,4% соответственно. Однако показатели смертности между группами через 28 дней существенно не различались: 10,4% и 8,6% соответственно. Это РКИ показало, что у определенной части пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией ТЦЗ снижает вероятность перевода на ИВЛ, но не уменьшает летальность. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 15,2% больных в группе ТЦЗ и у 19,7% в группе плацебо. В многоцентровое РКИ CORIMUNO-19 [42] были включены больные со среднетяжелой и тяжелой COVID-ассоциированной пневмонией, которым требовалась кислородная поддержка при отсутствии необходимости в ИВЛ или пребывания в ОИТ, и пациенты, получавшие стандартное лечение. На 14-й день в группе ТЦЗ отмечено уменьшение частоты инвазивной/неинвазивной вентиляции легких или смертей на 33% по сравнению с группой сравнения. Однако на 28-й день показатели летальности в группе ТЦЗ значимо не отличались от таковых в группе сравнения. Частота

серьезных НЯ не различалась в группе ТЦЗ и в группе сравнения (32% и 43% соответственно, $p = 0,21$). Результаты РКИ RECOVERY [43], REMAP-CAP [44] и 90-дневного апостериорного анализа CORIMUNO-TOCI [45] демонстрируют снижение смертности на фоне применения ТЦЗ на 21, 28 и 90-й день. Следует подчеркнуть, что при этом 82–93% пациентов также получали ГК [43, 44]. В то же время в исследовании COVASTA, в котором не было отмечено снижения показателей смертности или улучшения клинического статуса при назначении ТЦЗ, сопутствующую терапию ГК получали около 50% больных [46].

T.I. Hariyanto et al. [47] представили метаанализ 38 исследований ($n = 13\,412$). Авторы показали, что лечение ТЦЗ ассоциируется со снижением уровня смертности от COVID-19 (ОШ 0,54 (95% ДИ 0,42–0,71), $p < 0,00001$), но не изменяет тяжесть COVID-19 (ОШ 1,05 (95% ДИ 0,92–1,20), $p = 0,47$) и продолжительность госпитализации (средняя разница 1,77 сут. (95% ДИ 0,61–4,14 сут.), $p = 0,15$). При этом не было отмечено серьезных НЯ по сравнению со стандартной терапией (ОШ 0,91 (95% ДИ 0,71–1,15), $p = 0,42$). По данным другого метаанализа, включавшего 45 сравнительных ($n = 13\,189$) и 28 когортных исследований ($n = 1\,770$), риск смертности (ОР 0,76 (95% ДИ от 0,65 до 0,89), $p < 0,01$) и интубации (ОР 0,48 (95% ДИ от 0,24 до 0,97), $p = 0,04$) был ниже у пациентов, получающих ТЦЗ, по сравнению с группой сравнения. Вместе с тем авторы не выявили каких-либо существенных различий в продолжительности пребывания в стационаре и госпитализации в ОИТ, а также в частоте развития вторичных инфекций между группами [48]. Напротив, исследователи из Китая ставят под сомнение безопасность и эффективность ТЦЗ у пациентов с COVID-19. Так, на основании метаанализа 32 исследований (3 РКИ и 29 когортных сравнительных исследований) ученые показали, что ТЦЗ в целом снижает риск смертности больных (ОР 0,74 (95% ДИ от 0,59 до 0,93), $p = 0,008$), но не уменьшает вероятность госпитализации в ОИТ (ОР 1,40 (95% ДИ от 0,64 до 3,06), $p = 0,4$) и перевода на ИВЛ (ОР 0,83 (95% ДИ от 0,57 до 1,22), $p = 0,34$), а также не снижает риск развития вторичных инфекций (ОР 1,30 (95% ДИ от 0,97 до 1,74), $p = 0,08$) [49].

Таким образом, данные об эффективности и безопасности ТЦЗ при COVID-19 противоречивы и требуют дальнейшего изучения. В то же время результаты применения CAP у пациентов с COVID-19 оказались и вовсе весьма скромными. Так, по данным многоцентрового РКИ не выявлено значимых различий в эффективности CAP в дозе 400 мг по сравнению с контролем в отношении летальности, потребности в ИВЛ, клинического улучшения, сроков выписки из стационара. Исключением стало лишь более выраженное снижение уровня СРБ в группе CAP [30].

Приводим собственное наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент К., 1961 г. р., наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «РА с внесуставными проявлениями (множественные ревматоидные узелки

в области локтевых суставов, мелких суставов кистей), позитивный по РФ и АЦЦП, эрозивный (рентгенологическая стадия 3), ФК 2. Сахарный диабет 2-го типа». Болен с 1987 г., получал терапию тауредоном 50 мг/мес (хороший эффект, отсутствие препарата), сульфасалазином 3 г/сут (недостаточный эффект, отменен), метотрексатом парентерально 20 мг/нед (недостаточный эффект, отменен), лефлуномидом 20 мг/сут (недостаточный эффект), метипредом 8 мг/сут. Учитывая высокую активность заболевания (DAS28 = 7,01) и наличие внесуставных проявлений, в сентябре 2020 г. инициирована терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг/введение. Через 2 мес. пациент отметил уменьшение выраженности скованности, болей и припухлости суставов, снижение СОЭ и СРБ, через 5 мес. – уменьшение количества и размеров ревматоидных узелков. Введение ритуксимаба через 6 мес. не выполнено. В конце апреля 2021 г. у больного диагностирован COVID-19 (фебрильная лихорадка, слабость, кашель, ПЦР+, 70%-ное двустороннее поражение легких). Пациент экстренно госпитализирован. Проводилась противовирусная (фавипиравир), антиромботическая (надропарин) и гормональная (дексаметазон) терапия. В течение 3 дней больной получал барицитиниб. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись субфебрилитет до 37,8 °С, кашель, слабость, высокие показатели воспалительной активности, пациент нуждался в кислородной поддержке. При этом на КТ ОГК диагностирована незначительная положительная динамика (50–60% поражения легких). Учитывая недостаточный эффект проводимой терапии, больному внутривенно введен ТЦЗ 600 мг. Отмечено быстрое купирование лихорадки, снижение СОЭ, СРБ, ЛДГ, ПКТ, Д-димера. По данным КТ ОГК в динамике – уменьшение объема поражения легких до 30%. НЯ терапии зарегистрированы не были.

Данный клинический пример показывает быстрое улучшение клинических, лабораторных и рентгенологических признаков COVID-19 после однократного введения ТЦЗ у больного РА с сопутствующей коморбидной патологией и тяжелой формой COVID-19, резистентной к ранее проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИИЛ-6 представляют собой препараты, обладающие высокой эффективностью и удовлетворительной безопасностью при РА и, возможно, при других ИВРЗ. Их место в протоколе лечения COVID-19 (в первую очередь ТЦЗ) окончательно не определено. Потенциально ТЦЗ улучшает клинические исходы у больных с тяжелым и критическим течением новой коронавирусной инфекции. Однако необходимы крупномасштабные РКИ для уточнения четких показаний для назначения ТЦЗ при COVID-19 с целью достижения наилучших результатов терапии.



Поступила / Received 14.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2022
Принята в печать / Accepted 20.04.2022

Список литературы / References

- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;(6):590–599. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2461>.
Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;(6):590–599. Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2461>.
- Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448–457. <https://doi.org/10.1038/ni.3153>.
- Calabrese L.H., Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):720–727. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.127>.
- Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Раскина Т.А., Куропаткин Г.В., Ширинский И.В., Ребров А.П. и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). *Научно-практическая ревматология*. 2019;(2):142–148. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2696>.
Nasonov E.L., Stanislav M.L., Raskina T.A., Kurapatkin G.V., Shirinsky I.V., Rebrov A.P. et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Rheumatology Science and Practice*. 2019;(2):142–148. Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2696>.
- Nishimoto N., Hashimoto J., Miaysaka N., Yamamoto K., Kawai S., Takeuchi T. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162–1167. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.
- Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L., Mysler E.F., da Silva N.A., Alecock E. et al. Interleukin 6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968–2980. <https://doi.org/10.1002/art.23940>.
- Smolen J., Beaulieu A., Ruddert-Roth A., Ramos-Remus C., Rovensky J., Alecock E. et al. Effect of interleukin 6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987–997. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60453-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60453-5).
- Emery P., Keystone E., Tony H.-P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–1523. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092932>.
- Nishimoto N., Miaysaka N., Yamamoto K., Kawai S., Takeuchi T., Azuma J., Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATOR1): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12–19. <https://doi.org/10.1007/s10165-008-0125-1>.
- Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B., Calvo A., Gomez-Reino J.J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88–96. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.105197>.
- Kremer J.L., Blanco R., Brzosko M., Burgos-Vargas R., Halland A.-M., Vernon E. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate at 1 year; LITHE study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):609–621. <https://doi.org/10.1002/art.30158>.
- Yazici Y., Curtis J.R., Ince A., Baraf H., Malamet R.L., Teng L.L., Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis and previously inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198–205. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148700>.
- Dougados M., Kissel K., Sheeran T., Tak P.P., Conaghan P.G., Mola E.M. et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43–50. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201282>.
- Burmester G.R., Feist E., Kellner H., Braun J., Iking-Konert C., Rubbert-Roth A. Effectiveness and safety of the interleukin 6 receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):755–759. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139725>.
- Huizinga T.W.J., Fleischmann R.M., Jasson M., Radin A.R., Adelsberg J., Fiore S. et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomized SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1626–1634. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204405>.
- Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J., Rell-Bakalarska M., Martinova R., Fiore S. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424–1437. <https://doi.org/10.1002/art.39093>.
- Genovese M.C., Adelsberg J., Fan C., Graham N.M.H., Hoogstraten H., Parrino J. et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1423–1431. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key121>.
- Genovese M.C., Heijde D., Lin Y., John G., Wang S., Hoogstraten H. et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019;5(2):e000887. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000887>.
- Tanaka Y., Wada K., Takahashi Y. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1856-4>.
- Fleischmann R., Adelsberg J., Lin Y., Castelar-Pinho G., Brzezicki J., Hrycaj P. et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277–290. <https://doi.org/10.1002/art.39944>.
- Burmester G.R., Lin Y., Patel R., Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M.H. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomized, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):8400–8847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210310>.
- Strand V., Kosinski M., Chen C.-I., Joseph G., Rendas-Baum R., Graham N.M.H. et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):198. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1096-9>.
- Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С., Лучихина Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). *Научно-практическая ревматология*. 2013;(2):104–110. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/773>.
Panasyuk E.Yu., Amirdzhanova V.N., Avdeyeva A.S., Lushichina E.L., Alexandrova E.A., Novikov A.A., Nasonov E.L. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;(2):104–110. Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/773>.
- Masui-Ito A., Okamoto R., Ikejiri K., Fujimoto M., Tanimura M., Nakamori S. et al. Tocilizumab for uncontrolled 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.00000000000007596>.
- Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):211–217. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000265>.
- Khanna D., Denton C.P., Jhreis A., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00232-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00232-4).
- Campbell L., Chen C., Bhagat S.S., Parker R.A., Östör A.J.K. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552–562. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq343>.
- Lang V., Englbrecht M., Rech J., Nüsslein H., Manger K., Schuchet F. et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):852–857. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker223>.

29. Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.; 2017. 464 с.
Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow; 2017. 464 p. (In Russ.)
30. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;(3):245–261. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2890>.
Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease (COVID-19): focus on interleukin 6. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;(3):245–261. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2890>.
31. Michot J.M., Albiges L., Chaput N., Saada V., Pommeret F., Griscelli F. et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. 2020;31(7):961–964. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>.
32. Fontana F., Alfano G., Mori G., Amurri A., Tei L., Ballestri M. et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1902–1906. <https://doi.org/10.1111/ajt.15935>.
33. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Luet Z. et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307–1310. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907>.
34. De Luna G., Habibi A., Deux J.F., Colard M., d'Orengiani A.-L., Schlemmer F. et al. Rapid and severe COVID-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with Tocilizumab. *Am J Hematol*. 2020;95(7):876–878. <https://doi.org/10.1002/ajh.25833>.
35. Wong S.Y., Leong K.H., Ng K.S., Tan S., Lo P.L.C., Chan K. An elderly couple with COVID-19 pneumonia treated in Singapore: contrasting clinical course and management. *Singapore Med J*. 2020;61(7):392–394. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020064>.
36. Holzhauser L., Lourenco L., Sarswat N., Kim G., Chung B., Nguyen A. Early experience of COVID-19 in two heart transplant recipients: case reports and review of treatment options. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2916–2922. <https://doi.org/10.1111/ajt.15982>.
37. Blanco J.L., Ambrosioni J., Garcia F., Martinez E., Soriano A., Mallolas J., Miro J.M. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e314–e316. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30111-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30111-9).
38. Gupta S., Wang W., Hayek S.S., Chan L., Mathews K.S., Melamedet M.L. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41–51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.
39. Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S., Weber A.G., Marder G., Kaplanet B. et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest*. 2020;159(3):933–948. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.275>.
40. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРПТ: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;(4):17–25. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-17-25>.
Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Yu., Yavorovsky A.G., Umbetova K.T. et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;(4):17–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-17-25>.
41. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhartet J.D. et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
42. Hermine O., Mariette X., Tharaux P., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud Ph. 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
43. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
44. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.R., Nichol A.D., Arabiet Y.M. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.
45. Mariette X., Hermine O., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Steg Ph.G., Porcher R., Ravaud Ph. A follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(9):1241–1243. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2209>.
46. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>.
47. Hariyanto T.I., Hardyson W., Kurniawan A. Efficacy and safety of tocilizumab for coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021;71(5):265–274. <https://doi.org/10.1055/a-1336-2371>.
48. Rezaei S., Fatemi B., Karimi M.Z., Minaei H., Peikanpour M., Anjidiani N. et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(5):499–511. <https://doi.org/10.1080/17446666.2021.1908128>.
49. Chen C.-X., Hu F., Wei J., Yuan L.-T., Wen T.-M., Gale R.P., Liang Y. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia*. 2021;35(6):1661–1670. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01264-8>.

Информация об авторах:

Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; n-muravjeva@mail.ru
Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; belovbor@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia V. Muravyeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; n-muravjeva@mail.ru
Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccination, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru