

Как перебороть цитокиновый шторм у больных COVID-19

Касумова Ф.Н.*

*e-mail: fidan_kasumova@hotmail.com

*Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования
Врачей имени А.Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан*

В настоящее время во всем мире свирепствует новый коронавирус – SARS-CoV-2, поражающий огромное количество людей, вызывающий опасное для жизни заболевание COVID-19 ("COronaVIrus Disease 2019") с преимущественным повреждением легких. В ответ на вирусную инфекцию происходит мощный выброс иммунной системой провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Гиперэкспрессия широкого спектра провоспалительных цитокинов при COVID-19 может превратиться в цитокиновый шторм или "синдром высвобождения цитокинов", переходящего в острый респираторный дистресс-синдром. Цитокиновый шторм – представляет собой избыточную воспалительную реакцию организма на внедрение вируса, которая приводит к тяжелому течению инфекции и сопровождается повреждением тканей, в частности, легочной, и органов, с возможным летальным исходом. Для лечения цитокинового шторма при COVID-19 применяются блокаторы ИЛ-6 – тоцилизумаб, сарилумаб и олокизумаб, ингибитор ИЛ-1 β – канакинумаб, таргетные препараты – тофацитиниб и барицитиниб, а также глюкокортикоиды (ГК).

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, цитокиновый шторм, провоспалительные цитокины.

В настоящее время во всем мире свирепствует новый вирус, поражающий огромное количество людей. ВОЗ присвоило официальное название заболеванию, вызванному новым коронавирусом SARS-CoV-2 – COVID-19 («COronaVIrus Disease 2019») [1].

На сегодняшний день имеются довольно ограниченные сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания. Однако известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсис и септический шок [2].

COVID-19 был впервые зарегистрирован в конце 2019 года в провинции Хубэй, с эпицентром в городе Ухань, Китай, и с тех пор активно распространяется по всему миру [3]. В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, передача инфекции от которого осуществляется воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевым и контактным путями. Факторами передачи являются воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные SARS-CoV-2 [2, 3].

Основными биологическими клетками-мишенями для коронавирусов являются эпителиальные клетки дистальных отделов дыхательных путей, в цитоплазме которых и происходит репликация вируса [4]. Этот механизм поражения приводит к резкому снижению иммунитета. Иммуносупрессивное состояние больных, инфицированных COVID-19, способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта [2-4].

Восприимчивость к возбудителю высокая у всех групп населения. Группой риска тяжёлого течения заболевания и летального исхода являются лица старше 60 лет, а также пациенты с хроническими болезнями [3, 5].

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции: лихорадка, кашель, одышка, снижение сатурации крови кислородом, тахикардия, признаки дыхательной недостаточности [2, 6, 7]. Учитывая полиорганный характер поражения данной инфекции необходим мультидисциплинарный подход, основанный на консенсусе специалистов – реаниматологов, инфекционистов, пульмонологов, гематологов.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 печально знаменит тем, что вызывает сильнейшее воспаление, которое губительно действует на здоровые ткани. На сегодняшний день известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки человека при помощи 2-х рецепторов: ACE2 и фермента TMPRSS2. Белок ACE2 – это ангиотензинпревращающий фермент II, расщепляющий гормон ангиотензин.

Ангиотензин II сужает сосуды, а после расщепления ACE2 расширяет их [8]. Однако, ангиотензина II обладает и другими свойствами. Так, связываясь с определёнными рецепторами, он запускает цепочку внутриклеточных сигналов, которые активируют гены воспалительных белков. Происходит усиление воспалительных сигналов, то есть клетка начинает синтезировать все больше и больше воспалительных белков. Такой провоспалительный эффект ангиотензина II замечен в эндотелиальных и эпителиальных клетках, не имеющих отношения к иммунной системе [8].

Воспалительные свойства ангиотензина II ограничивает фермент-прорецептор ACE2, который его своевременно расщепляет. При связывании ACE2 с вирусом, он вместе с рецептором погружается в клетку, при этом расщеплять ангиотензин II становится невозможным [8]. Отсюда и развивающееся воспаление, которое усиливает само себя и может превратиться в цитокиновый шторм или “синдром высвобождения цитокинов”, переходящего в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [9].

Цитокиновый шторм – представляет собой избыточную воспалительную реакцию организма на внедрение вируса, которая приводит к тяжелому течению инфекции и сопровождается повреждением органов и тканей, в частности легочной, с возможным летальным исходом [10, 11]. В результате резкого возрастания провоспалительных цитокинов, иммунитет атакует не только инфицированные, но и здоровые клетки организма. Клинически цитокиновый шторм может проявляться стойкой фебрильной лихорадкой, рефрактерной к антимикробной терапии, ОРДС, симптомами поражения центральной нервной системы (возбудимость, судороги, менингеальные явления, угнетение сознания), гепатомегалией, спленомегалией, желтухой, неспецифической кожной сыпью, отечным и геморрагическим синдромами [11].

Патогенетическую основу цитокинового шторма при COVID-19 составляет гиперэкспрессия широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 [12, 13]. В связи с этим, блокирование

вышеуказанных цитокинов с целью купирования цитокинового шторма стало основанием для применения при COVID-19 особого класса препаратов, относящихся к группе биологических агентов [14, 15]. Для лечения цитокинового шторма при COVID-19 рекомендуется применение блокаторов ИЛ-6 – тоцилизумаба, сарилумаба и олокизумаба, ингибиторов ИЛ-1 β – канакинумаба, таргетных препаратов – тофацитиниба и барицитиниба, а также глюкокортикоидов (ГК) [15, 16].

Ингибитор ИЛ-6 – тоцилизумаб (Актемра) – гуманизированные моноклональные антитела, которые селективно связываются и подавляют как растворимые, так и трансмембранные рецепторы ИЛ-6 и тем самым блокируют реализацию эффекта ИЛ-6 [17, 18]. В КНР у пациентов с COVID-19 изучалось действие тоцилизумаба, который применялся при тяжелом ОРДС с признаками цитокинового шторма. При применении тоцилизумаба среди 200 больных, у большинства из них уже после однократного введения препарата (400 мг внутривенно капельно) удалось достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде [19, 20].

Форма выпуска 80, 200, 400 мг в разовых флаконах для внутривенного использования, предварительно заполненный (1 мл) шприц одноразового использования.

Первая доза тоцилизумаба 8 мг/кг вводится инфузионно в 100 мл 0,9 % физ. раствора NaCl, через 4 недели – 4 мг/кг. Препарат вводят медленно, в течении не менее 1 часа. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 часов. Приготовленный раствор можно хранить 24 часа при t 30°C (не замораживать). Не рекомендуется превышение 1 инфузии выше 800 мг [21].

При приёме тоцилизумаба могут возникнуть нежелательные явления, чаще всего на дозе 8 мг/кг, по сравнению с дозой 4 мг/кг. Инфузионные реакции (8%): головные боли, головокружения, артериальная гипертензия, гипотиреоз, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, повышение АЛТ, АСТ,

общего билирубина, лейкопения, периферические отеки, нефролитиаз. При применении препарата в премедикации обычно нет необходимости [16].

Сарилумаб (Кевзара) представляет собой моноклональное антитело, специфичное к рецептору ИЛ-6, подавляющее воспалительные процессы. При тяжелом течении COVID-19 его используют в качестве потенциального средства при ОРДС [16].

Форма выпуска – раствор шприц-ручка в дозировке 200 мг.

Сарилумаб вводят подкожно, в дозе 200 мг или 400 мг (предварительно заполненный шприц-ручку (1 или 2 шприца в зависимости от дозы)) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить внутривенно капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. В случае развитии нейтропении, тромбоцитопении, повышении активности печеночных ферментов рекомендуется уменьшить дозу до 150 мг 1 раз каждые 2 недели.

При применении препарата могут возникнуть следующие побочные действия: нейтропения; часто – тромбоцитопения, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение активности печеночных трансаминаз, эритема и зуд в месте введения препарата [16].

Противопоказано применение в возрасте до 18 лет. Пациентам пожилого возраста следует назначать сарилумаб с осторожностью.

Олокизумаб (Артлегиа) является гуманизированным моноклональным антителом изотипа иммуноглобулина (Ig) G4/каппа, непосредственно блокирующим медиатор воспаления ИЛ-6. Олокизумаб не связывается в значительной степени с другими молекулами семейства ИЛ-6 и не влияет на их функционирование, а также не активирует сигнальный путь ИЛ-6.

Согласно клиническим данным при подкожном применении олокизумаба снижается интенсивность воспалительной реакции уже в первые часы после введения. Применяется для лечения ревматоидного артрита и COVID-19 у пациентов старше 18 лет [16].

Форма выпуска – раствор для подкожного введения, 160 мг/мл.

Олокизумаб в дозе 0,4 мл раствора с концентрацией 160 мг/мл единовременно вводится подкожно, в область бедра или передней брюшной стенки. Перед введением раствор следует нагреть до комнатной температуры. Время хранения препарата при температуре $>8^{\circ}\text{C}$ не должно превышать 4 часов.

Первый приём препарата должен проводиться под контролем квалифицированного медицинского сотрудника. После первой инъекции следует наблюдать за состоянием пациента в течение 30 минут. После обучения технике выполнения подкожных инъекций под контролем медицинского сотрудника пациент может вводить препарат самостоятельно.

Не рекомендуется введение препарата в места родинок, шрамов, повреждений или уплотнений, покраснений, повышенной чувствительности кожных покровов. Место введения препарата необходимо регулярно менять. Новое место для инъекции должно находиться на расстоянии не менее 2,5 см от предыдущего места инъекции. Инъекции под кожу бедер и живота можно поочередно менять.

К наиболее частым побочным эффектам относятся: эозинофилия, нейтропения, лейкопения, гиперхолестеринемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, зудящая сыпь, эритема, боль в месте инъекции.

Противопоказания: возраст до 18 лет, наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), беременность, период лактации.

При лечении COVID-19 для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением с ОРДС, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов предназначен ингибитор ИЛ-1 β канакинумаб.

Канакинумаб (Иларис) – препарат на основе полностью человеческих моноклональных антител, специфически ингибирует рецепторы ИЛ-1 β [16, 22]. Применяется для лечения юношеского артрита с системным началом, аутовоспалительных синдромов, подагры.

Форма выпуска: флакон, содержащий 180 мг лиофилизированного порошка для разведения.

Канакинумаб 4-8 мг/кг 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора (150 мг/мл) 750 мг – 5 мл (требуется по 1 мл воды для инъекций для каждого из 5 флаконов); 600 мг – 4 мл (требуется по 1 мл воды для инъекций для каждого из 4 флаконов); 450 мг – 3 мл (требуется по 1 мл воды для инъекций для каждого из 3 флаконов) [16].

Побочные реакции: ринофарингит, диарея, головокружение (10%), головная боль, реакция в месте инъекции (9%), нейтропения, тромбоцитопения. Противопоказан при беременности.

При коронавирусной инфекции COVID-19 с целью предотвращения цитокинового шторма пациентам со средним и среднетяжелым течением в качестве дополнительной терапии рекомендуется применение таргетных препаратов - тофацитиниба и барицитиниба [23].

Следует отметить, что таргетные препараты прицельно воздействуют на ключевые звенья патологического процесса, в рамках стратегии ВОЗ «Тreat To Target» («Лечение до достижения цели»). Препараты этой группы являются более эффективными и безопасными, фармакотерапевтический эффект которых направлен на блокирование внутриклеточных сигнальных систем, обеспечивающих передачу сигналов посредством ключевых цитокинов [24].

Тофацитиниб (ТОФА) (Яквинус) – мощный избирательный ингибитор янус-киназ. ТОФА – низкомолекулярное вещество, по химической структуре, напоминающей АТФ, обратимо и конкурентно блокирует – JAK1 и JAK3 киназы (к которым обладает функциональной специфичностью по сравнению с JAK2) и прерывает сигнальный путь с участием JAK-STAT-системы. Установлено, что ингибирование JAK 1 и JAK 3 возможно блокирует передачу сигналов в отношении ИЛ-2, 4, 7, 9, 15, 21. А ингибирование JAK 1 преимущественно ослабляет ИЛ-6 и ИФН-γ [25]. Таким образом, сигнал, подаваемый цитокинами (от ИФН до ИЛ-6), не передается в ядро клетки и их биологические эффекты не реализуются в полной мере. Безопасность

препарата обусловлена его обратимой ингибцией JAK киназ, так как при глубоком подавлении этого сигнального пути развивалась тяжелая, опасная для жизни патология [25, 26].

Форма выпуска: таблетки 5 и 10 мг.

Режим дозирования: приём вне зависимости от приема пищи по 5 мг 2 раза, иногда возможно удвоение дозы.

Нежелательные эффекты ТОФА: назофарингит, повышения АД, головная боль, лейкопения, анемия, диарея, диспепсии, гиперлипидемия, герпетические инфекции, депрессия, артралгии, сыпь, кожный зуд.

Противопоказания: тяжелые нарушения функций печени; гепатит В и С; беременность, грудное вскармливание, возраст до 18 лет.

Барицитиниб (Олумиант) пероральный ингибитор JAK1/JAK2-киназ. При лечении COVID-19 препарат предназначен в качестве дополнительной терапии для пациентов со среднетяжелым течением. Учитывая воспалительный каскад, наблюдаемый при COVID-19, было высказано предположение, что противовоспалительная активность барицитиниба также может иметь потенциальное положительное влияние. Способность к двойной ингибции – эндоцитозу вируса и сигнализации JAK-зависимых «провоспалительных» цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе синдрома «цитокинового шторма», а также многочисленные данные, касающиеся хорошего профиля безопасности, делают барицитиниб весьма перспективным препаратом для профилактики и лечения осложнений COVID-19 [27].

Форма выпуска: таблетки 2 и 4 мг.

Режим дозирования: 4 мг 1 раз в день, в течении 7-14 дней.

Противопоказания к применению препарата: сепсис, лимфопения, клиренс креатинина <30 мл/мин, тяжелые нарушения функций почек; активный гепатит В и С, беременность, период грудного вскармливания, возраст больных старше 75 лет. Барицитиниб также не рекомендуется применять у пациентов с активной формой туберкулеза [16].

Предотвращение и смягчение цитокинового шторма может стать залогом спасения пациентов с тяжелой формой COVID-19. На сегодняшний день накоплен огромный позитивный опыт применения ГК, в том числе и для лечения «критических» жизнеугрожающих состояний. Учитывая способность ГК угнетать все фазы воспаления, блокировать синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, они являются препаратами первого выбора для лечения больных COVID-19 при развитии цитокинового шторма, который ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и риском развития ОРДС и сепсиса [16, 28, 29].

Так, у пациентов, инфицированных SARS-CoV, рациональное использование кортикостероидов приводило к сокращению пребывания в стационаре и снижению смертности тяжелобольных [28,29]. В материалах клинических исследований и систематических обзоров демонстрируется благоприятное влияние короткого курса ГК в низких или средних дозах на течение септического шока и ОРДС с гипоксемией, связанной с SARS-CoV и MERS-CoV [30].

Предварительные данные крупного исследования RECOVERY, продемонстрировали, что при лечении тяжелых форм COVID-19 пероральный или внутривенный приём дексаметазона в низких дозах снижал 28-дневную смертность среди госпитализированных пациентов, по сравнению с обычным лечением. Один из главных исследователей в исследовании RECOVERY, профессор Оксфордского университета Peter Horby сказал: «Дексаметазон является первым лекарственным средством с подтвержденной эффективностью в снижении летальности у пациентов с COVID-19. Полученный результат очень радует. Улучшение выживаемости является выраженным и значительным у более тяжелых пациентов, нуждающихся в оксигенотерапии, поэтому дексаметазон теперь должен быть частью стандартного лечения таких пациентов». Другой его коллега - профессор Martin Landray добавил: «Предварительные результаты исследования RECOVERY не оставляют сомнений - дексаметазон снижает риск смерти

у людей с тяжелыми респираторными осложнениями. COVID-19 - это заболевание глобального масштаба, поэтому здорово, что первое лекарство с доказанной эффективностью в снижении летальности дешевое и доступно во всем мире» [31].

ГК назначаются только пациентам с признаками цитокинового шторма.

У больных COVID-19 для предотвращения цитокинового шторма могут применяться различные схемы введения ГК: метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые 12 ч, или метилпреднизолон 120 мг/внутривенно каждые 8 ч, или дексаметазон в дозе 20 мг/сутки внутривенно за 1 или 2 введения.

Максимальная доза ГК применяется в течение 3-4 суток. При стабилизации состояния (стабильное снижение температуры, уровня СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови) доза ГК может быть снижена.

При прогрессировании синдрома активации макрофагов (нарастание уровня ферритина, СРБ сыворотки крови, развитие двух-трехфазовой цитопении) метилпреднизолон применяется по схеме 120-125 мг/внутривенно каждые 6-8 ч или дексаметазон 20 мг/внутривенно в два введения в течение не менее 3 дней с последующим постепенным снижением дозы. Снижение дозы ГК возможно при условии снижения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15% [16].

Метилпреднизолон и дексаметазон при COVID-19 индуцированном цитокиновом шторме рекомендуется сочетать с приемом тоцилизумаба (сарилумаба) и канакинумаба [16].

Таким образом, у пациентов с COVID-19 чрезвычайно важно диагностировать цитокиновый шторм на ранних стадиях его развития. Лучшее понимание механизмов, влияющих на интенсивность цитокинового шторма, позволит разработать более точные терапевтические подходы для лечения болезни на разных стадиях. Своевременное назначение биологических препаратов, блокирующих разрушительное действие провоспалительных цитокинов, позволит потенциально нарушить эту опасную для жизни

воспалительную реакцию и предотвратит развитие полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 52. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2.
2. Guan, Wei-jie, et al. "Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China." *MedRxiv* (2020).
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13 [Online ahead of print].
4. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // *Архивъ внутренней медицины*, 2020;10(2): 87-93. DOI:10.20514/22 26-6704-2020-10-2-87-93.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*, 2020; Mar 11 [Online ahead of print].
6. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие, Москва, 2020, с. 71.
7. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 // *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020; Т.8, №1:3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.
8. Thea Magrone, Manrico Magrone, Emilio Jirillo. Focus on Receptors for Coronaviruses with Special Reference to Angiotensin- Converting Enzyme 2 as a Potential Drug Target - A Perspective // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets)*, 2020; Vol. 20, № 6, p.807 – 811. DOI:10.2174/18715303206662004 27112902.
9. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. *J Interferon Cytokine Res.* 2020;40(1):19-23. doi: 10.1089/jir.2019.0085.
10. Jin Wang, Mengmeng Jiang, Xin Chen, Luis J Montaner Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts // *J. Leukoc. Biol.*, 2020 Jul;108(1):17-41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
11. Peipei Song, Wei Li, Jianqin Xie, Yanlong Hou, Chongge You Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 *Clin Chim Acta*, 2020 Jun 10;509:280-287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017. Online ahead of print.
12. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 // *Clin Chim Acta.* 2020 Jun 10; 509:280-287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017. Online ahead of print.
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497-506. doi:10.1016/S0140 - 6736(20)30183-5.
14. Biying Hu, Shaoying Huang, Lianghong Yin The cytokine storm and COVID-19 // *J. Med. Virol.*, 2020 Jun 27; doi: 10.1002/jmv.26232. Online ahead of print.
15. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*, 2020;58(2): doi: 10.14412/19 95-4484-2020.
16. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 8.1 (01.10.2020), 227 с.

17. Keam S., Megawati D., Patel S.K., Tiwari R., Dhama K., Harapan H. Immunopathology and immunotherapeutic strategies in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. // *Rev. Med. Virol.*, 2020 Jul 9. doi: 10.1002/rmv.2123. Online ahead of print.
18. Xu X., Han M., Li T., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-5.
19. Zhang C, Wu Z, Li J-W, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality // *Int J Antimicrob Agents*, 2020:105954.
20. Chinese Clinical Trail Registry. A multicenter randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia 2020-02-13 [Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49409>].
21. Dyllal J, Postnikova E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays // *J. Gen Virol*, 2014; 95: 571-7. 15.
22. Claire Barnard Support for further investigation of canakinumab for COVID-19 // *Lancet Rheumatol*, 2020 Jun 17; ; doi:10.1016/S2665-9913(20)30167-3
23. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments // *Lancet Infect Dis.*, 2020 Feb 27. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
24. Василевский И.В. Таргетная терапия в ревматологии: взгляд клинического фармаколога на ее безопасность / Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге», сборник материалов - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018; С. 33-37.
25. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. doi:10.14 412/1995-4484-2019-8-16.
26. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб // *Современная ревматология*, 2014;(1):39–44.
27. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease // *Lancet*, 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
28. Chen R-C, Tang X-P, Tan S-Y, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience // *Chest.*, 2006; 129(6): p.1441-52.
29. Shang L, Zhao J, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // *Lancet.* 2020;395(10225):683-4.
30. Chan ED, Chan MM, Chan MM, Marik PE. Use of glucocorticoids in the critical care setting: Science and clinical evidence // *Pharmacol Ther.*, 2020;206:107428. doi:10.1016/j.pharmthera.2019.107428.
31. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapy (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine (16 июня 2020): Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID. [https:// www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe respiratory complications-of-covid-19](https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19) (доступ: 16.06.2020)

XÜLASƏ

COVID-19 xəstələrində sitokin fırtınasını necə aradan qaldırmaq olar

Qasımova F.N.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Hal-hazırda bütün dünyada çox sayda insanlar yeni bir virusun SARS-CoV-2 və onun törətdiyi xüsusi ilə ağciyəri zədələyən, COVID-19 ("COroNaVirus Xəstəliyi 2019") adlanan təhlükəli xəstəliyin təsirinə məruz qalmışlar. Virus bir infeksiyaya cavab olaraq, immun sistem tərəfindən şiş nekroz amili- α (TNF- α), interlokkinlər IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 kimi iltihablı sitokinlərin güclü aktivləşmə mövcuddur. COVID-19-da geniş yayılmış proiltihabı sitokinlərin həddindən artıq dərəcədə artması sitokin fırtınasına və ya "sitokin ifrazat sindromuna" çevrilə bilər, hansı ki kəskin respirator distress sindromuna (KRDS) gətirib çıxara bilər. Sitokin fırtınası - orqanizmin virusun bədənə daxil olması səbəbdən, infeksiyanın ağır bir gedişinə və toxuma, xüsusilə də ağciyər və orqanların zədələnməsi ilə müşayiət olunan, mümkün ölümlə nəticələnən, həddindən artıq iltihablı bir reaksiyasıdır. İL-6 blokatorları – tocilizumab, sarilumab və olokizumab, IL-1 β inhibitoru – kanakinumab, tarqet preparatlar – tofasitinib və baritsitinib, həmçinin qlükokortikoidlər (GC) COVID-19-da sitokin fırtınasının müalicəsində istifadə olunur.

Açar sözlər: koronavirus, COVID-19, sitokin fırtınası, iltihablı sitokinlər.

SUMMARY

How to overcome a cytokine storm in COVID-19 patients

Gasimova F.N.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
Department of Therapy, Baku, Azerbaijan

Currently, a new coronavirus, SARS-CoV-2, is raging all over the world, affecting a huge number of people, causing the life-threatening disease COVID-19 ("COroNaVirus Disease 2019") with primary damage to the lungs. In response to a viral infection, there is a powerful release by the immune system of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10. Overexpression of the wide range of proinflammatory cytokines in COVID-19 can turn into a cytokine storm and or "cytokine release syndrome," which proceeds to acute respiratory distress syndrome. Cytokine storm - is an excessive inflammatory reaction of the body to the introduction of the virus, which leads to a severe course of infection and is accompanied by tissue damage, in particular the lung, and organs, with a possible fatal outcome. IL-6 blockers – tocilizumab, sarilumab and olokizumab, an IL-1 β inhibitor – canakinumab, targeted drugs – tofacitinib and baricitinib, as well as glucocorticoids (GC) are used to treat the cytokine storm in COVID-19.

Key words: coronavirus, COVID-19, cytokine storm, pro-inflammatory cytokines.

Redaksiyaya daxil olub: 13.05.2020

Çapa tövsiyə olunub: 03.06.2020

Rəyçi: dos. S.X.Mehdiyev