

Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у больных COVID-19

Аронова Е.С., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Обзор посвящен проблеме поиска новых эффективных стратегий лечения коронавирусной болезни (COVID-19). Терапевтической мишенью может стать фактор некроза опухоли α (ФНО α). Приведены теоретические предпосылки успешного использования ингибиторов ФНО α (иФНО α) для лечения COVID-19, описан полученный за время эпидемии практический опыт применения препаратов этой группы, в том числе нашедший отражение в клинических исследованиях. В качестве возможных вариантов терапии рассматриваются два иФНО α – инфликсимаб и адалимумаб. Освещены вопросы безопасности иФНО α при лечении пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и с COVID-19.

Уделено внимание вакцинации против COVID-19, в частности имеющимся на данный момент в России вакцинам, находящимся на разных этапах клинических испытаний.

Сделано заключение о необходимости проведения рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности применения иФНО α при новой коронавирусной инфекции, что позволит перейти от теоретических предпосылок к клинической практике.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; SARS-CoV-2; COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; инфликсимаб; адалимумаб.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС. Перспективы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у больных COVID-19. Современная ревматология. 2021;15(2):89–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-89-93

The Prospects of tumor necrosis factor α inhibitors use in patients with COVID-19

Aronova E.S., Belov B.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia*

The review highlights the problem of finding new effective treatment strategies for COVID-19. Tumor necrosis factor α (TNF- α) is considered as a therapeutic target. The theoretical basis for the successful use of TNF- α inhibitors (ITNF α) for the treatment of COVID-19 is presented, as well as data on existing practical developments, including ongoing clinical trials. Two drugs from the group of ITNF α – infliximab and adalimumab – are currently being considered as possible options. The safety issues of ITNF α treatment in patients with immunophaling rheumatic diseases and COVID-19 are discussed.

The review also provides current data on vaccination against COVID-19, in particular on the vaccines currently available in Russia, which are at different stages of clinical trials. We conclude that randomized clinical trials of the effectiveness and safety of ITNF- α in patients with the new coronavirus infection are needed. Such trials will promote transition from theoretical speculations to real clinical practice.

Keywords: the new coronavirus infection; inhibitors of tumor necrosing factor α ; SARS-COV-2; COVID-19; immunoinflammatory rheumatic diseases; infliximab; adalimumab.

Contact: Evgeniya Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS. The Prospects of tumor necrosis factor α inhibitors use in patients with COVID-19. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):89–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-89-93

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) была зарегистрирована вспышка новой инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, получившей в дальнейшем название «коронавирусная болезнь» (COVID-19). Эта проблема привлекла внимание не только узких специалистов, но и всей мировой общественности. 30 января 2020 г. ситуация в здравоохранении была признана ВОЗ чрезвычайной, имеющей международное значение. К декабрю 2020 г. насчитывалось 77,3 млн случаев заболевания COVID-19, из них 1,7 млн с летальным исходом.

Одной из важнейших задач здравоохранения стало создание вакцины против коронавирусной инфекции. По состоянию на декабрь 2020 г. на различных стадиях разработки находилось более 200 потенциальных вакцин, 52 из которых получили разрешение на испытания на людях [1]. На 25 января 2021 г. в Российской Федерации зарегистрированы две вакцины против COVID-19: двухкомпонентная векторная – «Спутник-V» (ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) и пептидная – «ЭпиВакКорона»

(ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»). В настоящее время обе вакцины активно изучаются в рамках пострегистрационных клинических исследований. 20 февраля 2021 г. зарегистрирована еще одна отечественная вакцина — «КовиВак», — созданная в ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова». Это целновирионная вакцина, в которой использован специально обработанный вирус SARS-CoV-2, у него нет инфекционных свойств, но сохранена способность вызывать иммунную реакцию. Первая фаза испытаний третьей вакцины проходит успешно [2].

Особенностью новой коронавирусной инфекции является разнообразие клинических вариантов течения — от легких (бессимптомных) до тяжелых, — что требует дифференцированного подхода к выбору тактики лечения. Хотя некоторые многообещающие схемы лечения, в том числе с использованием глюкокортикоидов (ГК), ингибиторов рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6, ряда противовирусных препаратов и др., уже применяются в клинической практике, сохраняется необходимость поиска эффективных стратегий борьбы с COVID-19.

Потенциальной мишенью лекарственного воздействия может стать фактор некроза опухоли α (ФНО α), играющий важную роль в развитии воспалительного ответа. По данным литературы, ФНО α тесно связан с другими провоспалительными цитокинами. Его подавление приводит к быстрому (менее 12 ч) снижению концентраций ИЛ6 и ИЛ1 при активном ревматоидном артрите, а также фактора роста эндотелия сосудов, участвующего в регуляции сосудистой проницаемости, и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GCSF) [3–7]. Ингибирование ФНО α сопровождается уменьшением содержания белков острой фазы: СРБ, гаптоглобина, фибриногена, белка сывороточного амилоида А (SAA1), а также Д-димера и фрагментов протромбина, что потенциально снижает вероятность тромботических осложнений [3, 8–10].

Современные представления о патогенезе COVID-19 создают теоретические предпосылки для применения ингибиторов ФНО α (иФНО α) при этом заболевании. Гипервоспалительные реакции при тяжелом COVID-19 характеризуются повышением в сыворотке крови концентраций ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8 и относительно незначительным уровнем ИЛ1 [11]. При этом ИЛ1 имеет короткий период полураспада в сыворотке. Анализ моноклеарных транскриптомов показал, что при тяжелом течении COVID-19 воспалительный ответ ФНО α — ИЛ1 β является доминирующим, при этом интерферон 1 способен усиливать воспаление, вызванное ФНО α — ИЛ1 β [12]. В исследованиях *in vitro* выявлено, что присоединение спайкового протеина SARS-CoV-1 к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 приводит к повышению активности ФНО-превращающего фермента (tumor necrosis factor alpha converting enzyme, TACE), который облегчает проникновение вируса в клетку [13]. Как известно, TACE является ферментом, который отщепляет мембраносвязанный фрагмент и образует растворимый ФНО α , тем самым увеличивая его проникновение в кровоток. Можно предполагать, что высвобождение ФНО α в кровяное русло происходит на ранних стадиях коронавирусной болезни и в избыточных количествах. Эти исследования не

были воспроизведены в моделях SARS-CoV-2, но, тем не менее, служат теоретической базой для раннего применения иФНО α при COVID-19.

Высокая проницаемость капилляров в результате воспаления, вызванного ключевыми провоспалительными цитокинами (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, фактор роста эндотелия сосудов), является основным фактором, приводящим к нарушению функции легких у пациентов с COVID-19. Так, С. Huang и соавт. [14] при ретроспективном сравнении цитокинового профиля у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ), и больных COVID-19, которые такое лечение не получали, отметили, что у пациентов ОИТ концентрации в плазме ФНО α , ИЛ2, ИЛ7, ИЛ10, GCSF и интерферон- γ -индуцированного белка 10 (IP10) были выше, чем в контрольной группе. Возможно, применение иФНО α способно блокировать этот механизм и таким образом уменьшать частоту возникновения и тяжесть респираторного дистресс-синдрома и тромботических осложнений, которые являются основными причинами летального исхода при коронавирусной болезни [15]. Эта гипотеза подкрепляется накапливающимися данными регистров.

М. Gianfrancesco и соавт. [16] на основании данных Всемирного ревматологического альянса, включавшего более 600 случаев COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), пришли к выводу, что предшествующее лечение высокими дозами ГК (>10 мг/сут в пересчете на преднизолон) ассоциировалось с более высокой вероятностью госпитализации (относительный риск, ОР 2,05; 95% доверительный интервал, ДИ 1,06–3,96), тогда как предшествующее лечение иФНО α снижало такую вероятность (ОР 0,40; 95% ДИ 0,19–0,81). Сходные результаты были получены при анализе данных регистра PsoProtect: больные кожным псориазом, использовавшие генно-инженерные биологические препараты, реже нуждались в стационарном лечении по поводу COVID-19 (отношение шансов 2,84; 95% ДИ 1,31–6,18) [17].

Предварительные данные реальной клинической практики также внушают осторожный оптимизм. А. Stallmach и соавт. [18] сообщили о 7 пациентах с тяжелым течением COVID-19, не имевших ИВРЗ, которым была проведена одна инфузия инфликсимаба (ИНФ) в дозе 5 мг/кг в течение 3 дней после госпитализации. У всех пациентов отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов на протяжении 10 дней после введения ИНФ. В одном случае наблюдался летальный исход, остальные пациенты выздоровели. Имеются и другие сообщения, позволяющие рассматривать ФНО α как потенциальную терапевтическую мишень при COVID-19 [19–21].

Активно обсуждается проблема безопасности применения иФНО α у больных COVID-19. Известно, что инфекционные осложнения, преимущественно бактериального генеза, в том числе туберкулезная инфекция, — самые частые нежелательные явления при использовании данной группы препаратов [22–24]. В связи с этим нельзя исключить увеличения риска возникновения бактериальной суперинфекции или ее усугубления при COVID-19. Однако результаты двух рандомизированных исследований, в которых изучались исходы септического шока у больных без сопутствующих ИВРЗ, показали, что применение иФНО α не привело к нарастанию частоты вторичных бактериальных инфекций

Клинические исследования иФНО α при COVID-19
Clinical trials of inhibitors of TNF- α inhibitors in COVID-19

Исследование	Регистрационный №	Исследуемая схема	Препарат сравнения	Распределение пациентов
CATALYST [36]	ISRCTN40580903	СТ + ИНФ	СТ	1/1 (60 пациентов в каждой группе)
ACTIV-1 [37]	NCT04593940	Ремдесивир + ИНФ 5 мг/кг	СТ	3/1 (планируется включить 2190 пациентов)
Tufts [38]	NCT04425538	ИНФ 5 мг/кг	Отсутствует	17/0
Xu [39]	ChiCTR2000030089	СТ + АДА	СТ	30/30
AVID-CC [40]	ISRCTN33260034	СТ + АДА 80 или 160 мг	СТ	375/375

Примечание. СТ – стандартная терапия.

[25–26]. Кроме того, риск развития инфекционных осложнений, как правило, ассоциирован с кумулятивной дозой препарата, в то время как при COVID-19 ожидаемое воздействие будет ограничено 1–2 введениями, что минимизирует указанный риск [27]. Это подтверждается данными наблюдательных исследований исходов COVID-19 у пациентов, получавших иФНО α по поводу ИВРЗ [16, 17, 21, 28].

В целом безопасность иФНО α хорошо изучена. Они успешно применяются у пациентов с коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у детей, беременных и при грудном вскармливании [29–33]. Краткосрочное лечение иФНО α не сопровождается увеличением риска развития онкологических заболеваний [34]. Таким образом, иФНО α могут быть включены в схемы лечения COVID-19 у наиболее уязвимых групп пациентов.

Место иФНО α в схеме терапии COVID-19 требует дополнительного изучения. М. Feldmann и соавт. [15] полагают, что их применение целесообразно в первые дни госпитализации у пациентов с ранней стадией COVID-19, имеющих высокий риск неблагоприятного течения инфекции, поскольку к этому моменту уже запускаются естественные механизмы противовирусной защиты и выработка провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО.

На сегодня в мире зарегистрировано несколько клинических исследований, посвященных изучению новых стратегий лечения COVID-19, в том числе с использованием иФНО α (см. таблицу) [35].

В настоящее время для лечения тяжелого течения COVID-19 рассматриваются два препарата из группы иФНО α – ИНФ и адалимумаб (АДА). В исследовании CATALYST [36] участвуют взрослые пациенты, госпитализированные с коронавирусной инфекцией, верифицированной с помощью полимеразной цепной реакции и протекающей с поражением легких по данным компьютерной то-

мографии и высоким уровнем лабораторных маркеров воспаления (СРБ >40 мг/л). Публикация предварительных результатов ожидается в течение нескольких месяцев. На стадии включения пациентов находится еще одно исследование эффективности ИНФ α [38]. Изучаемую группу составят пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, нуждающиеся в оксигенации. Проходят стадию регистрации исследования ACTIV-1 и AVID-CC. Первое будет посвящено сравнению нескольких схем лечения, в том числе комбинации ремдесивира + ИНФ α [37], второе – изучению эффективности АДА с применением нагрузочных доз (80 и 160 мг) [40].

Основой для дальнейшего поиска эффективных методов лечения может послужить понимание важной роли рецепторов ФНО α (провоспалительного – TNFR1 – и противовоспалительного – TNFR2) в развитии воспаления [41]. Предполагают, что блокирование TNFR2 может увеличить частоту развития оппортунистических инфекций, а также респираторных и сердечно-сосудистых расстройств. Представляется более перспективным поиск агента, избирательно блокирующего TNFR1, поскольку в этом случае регуляторная функция Т-клеток, участвующих в развитии воспаления при COVID-19, остается неизменной [42–44].

COVID-19 является одной из наиболее значимых медицинских и научных проблем нашего времени. Отсутствие эффективных схем терапии побуждает к поиску новых стратегий. Более чем 20-летняя история применения иФНО α в терапевтической практике, известный профиль безопасности, предварительные клинические данные об эффективности при коронавирусной болезни обосновывают перспективность их использования при этой инфекции. Для подтверждения теоретических предпосылок необходимы дальнейшие исследования, которые позволят обосновать более широкое внедрение иФНО α в клиническую практику при COVID-19.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO (16.12.2020). <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
2. Разрабатываемые и используемые в России вакцины. [Vaccines developed and used in Russia.] <https://вакцина.стопкоронавирус.рф>
3. Charles P, Elliott MJ, Davis D, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1999 Aug 1;163(3):1521-8.
4. Paleolog EM, Young S, Stark AC, et al. Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Jul;41(7):1258-65. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1258::AID-ART17>3.0.CO;2-1.
5. Majewska E, Paleolog E, Baj Z, et al. Role of tyrosine kinase enzymes in TNF-alpha and IL-1 induced expression of ICAM-1 and VCAM-1 on human umbilical vein endothelial cells. *Scand J Immunol*. 1997 Apr;45(4):385-92. doi: 10.1046/j.1365-3083.1997.d01-412.x.
6. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol*. 2001;19:163-96.

- doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.163.
7. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995 May;146(5):1029-39.
8. Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL, et al. Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J Exp Med.* 1989 Nov 1;170(5):1627-33. doi: 10.1084/jem.170.5.1627.
9. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, et al. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- α . *Eur J Immunol.* 1991 Oct;21(10):2575-9. doi: 10.1002/eji.1830211039.
10. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J Autoimmun.* 2008 Sep;31(2):175-9. doi: 10.1016/j.jaut.2008.07.002. Epub 2008 Aug 15.
11. Del Valle DM, KimSchulze S, Huang H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID19 severity and survival. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1636-43. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9. Epub 2020 Aug 24.
12. Lee JS, Park S, Jeong HW, et al. Immunophenotyping of COVID19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID19. *Sci Immunol.* 2020 Jul 10;5(49):eabd1554. doi: 10.1126/sciimmunol.abd1554.
13. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, et al. Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jun 3;105(22):7809-14. doi: 10.1073/pnas.0711241105. Epub 2008 May 19.
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
15. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of antitumor necrosis factor therapy for COVID19 are urgently needed. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1407-09. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8. Epub 2020 Apr 9.
16. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):859-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29.
17. Mahil SK, Dand N, Mason KJ, et al. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis—insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan;147(1):60-71. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.007. Epub 2020 Oct 16.
18. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, et al. Infliximab against severe COVID-19- induced cytokine storm syndrome with organ failure—a cautionary case series. *Crit Care.* 2020 Jul 17;24(1):444. doi: 10.1186/s13054-020-03158-0.
19. Rodriguez-Lago I, Ramirez de la Piscina P, Elorza A, et al. Characteristics and prognosis of patients with inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 pandemic in the Basque country (Spain). *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):781-3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.043. Epub 2020 Apr 21.
20. Wagershauser CH, Tillack-Schreiber C, Berchtold-Benchieb C, et al. Letter: immunotherapy in IBD patients in a SARS-CoV-2 endemic area. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Sep;52(5):898-9. doi: 10.1111/apt.15897.
21. Winthrop KL, Brunton AE, Beekmann S, et al; COVID-19 Study Team. SARS CoV-2 infection among patients using immunomodulatory therapies. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):269-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218580. Epub 2020 Aug 5.
22. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;2011(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
23. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jun;77(6):905-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825. Epub 2018 Mar 28.
24. Аронова ЕС, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Переносимость инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1):31-6. [Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YaA. The tolerability of infliximab in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58(1):31-6. (In Russ.)].
25. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA.* 1995 Mar 22-29;273(12):934-41.
26. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med.* 1996 Sep;24(9):1431-40. doi: 10.1097/00003246-199609000-00002.
27. Li X, Andersen KM, Chang HY, et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb;79(2):285-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102. Epub 2019 Oct 31.
28. Brenner EJ, Ungaro RC, Gearty RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):481-91.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032. Epub 2020 May 18.
29. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, et al. Longer durations of antitumor necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2015 May 21;1(1):e000080. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000080. eCollection 2015.
30. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al; CORONA Investigators. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):576-82. doi: 10.1136/ard.2010.129916. Epub 2010 Nov 24.
31. Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017 Jan;76:38-52. doi: 10.1016/j.jaut.2016.11.004. Epub 2016 Nov 30.
32. Clowse M, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1890-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384. Epub 2017 Aug 16.
33. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196. Epub 2017 Oct 13.
34. Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 Aug;17(8):504-15. doi: 10.1038/s41571-020-0352-8. Epub 2020 Apr 3.
35. Robinson PC, Liew DF, Liew JW, et al. The Potential for Repurposing Anti-TNF as a Therapy for the Treatment of COVID-19. *Med (N Y).* 2020 Dec 18;1(1):90-102. doi: 10.1016/j.medj.2020.11.005. Epub 2020 Dec 3.
36. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'.

- Ann Rheum Dis.* 2020 Sep;79(9):1156-162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888. Epub 2020 May 26.
37. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593940>
38. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425538?term=infliximab&cond=covid&draw=2&rank=1> (accessed Jun 19 2020).
39. Chinese Trial Clinical Registry. A randomized, open-label, controlled trial for the efficacy and safety of Adalimumab Injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19) (ChiCTR2000030089). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49889>
40. Mahase E. Covid-19: Anti-TNF drug adalimumab to be trialled for patients in the community. *BMJ.* 2020 Oct 1;371:m3847. doi: 10.1136/bmj.m3847.
41. McCann F, Shepard HM, Feldmann M. Treating cytokine storms in COVID-19 patients. 23 Oct 2020. <https://www.drugtargetreview.com/article/74674/treating-cytokine-storms-in-covid-19-patients>.
42. McCann FE, Perocheau DP, Ruspi G, et al. Selective tumor necrosis factor receptor I blockade is antiinflammatory and reveals immunoregulatory role of tumor necrosis factor receptor II in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Oct;66(10):2728-38. doi: 10.1002/art.38755.
43. Tseng WY, Huang YS, Clanchy F, et al. TNF receptor 2 signaling prevents DNA methylation at the Foxp3 promoter and prevents pathogenic conversion of regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Oct 22;116(43):21666-72. doi: 10.1073/pnas.1909687116. Epub 2019 Oct 9.
44. Meckiff BJ, Ramirez-Suastegui C, Fajardo V, et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+ T cells in COVID-19. *Cell* 2020 Nov 25; 183(5):1340-53.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.001.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2021/18.03.2021/21.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190148-3 «Comorbid infections in rheumatic diseases and anti-revochematic therapy safety problems».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>