



# Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)

Каратеев Д.Е.<sup>1</sup> • Лучихина Е.Л.<sup>1</sup>

Настоящий систематический обзор посвящен современному состоянию фармакотерапии иммунных нарушений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), приводящих к «цитокиновому шторму» и неконтролируемой воспалительной реакции, которая служит причиной серьезного повреждения тканей и полиорганной недостаточности. Множество теоретических, экспериментальных и клинических данных подтверждают необходимость проведения иммуномодулирующей (иммуносупрессивной) терапии при этом заболевании. Подчеркнем: все иммуномодулирующие препараты при COVID-19 назначаются вне официально зарегистрированных показаний (англ. off-label), а доказательная база в виде результатов рандомизированных исследований только создается. Рассмотрена иммуномодулирующая терапия COVID-19 следующими препаратами: глюкокортикоиды, гидроксихлорохин и хлорохин, интерфероны 1-го

типа, антагонисты интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб), ингибитор интерлейкина-1 $\beta$  канакинумаб, ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (инфликсимаб), ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, руксолитиниб), а также препаратами с другими механизмами действия (абатацепт, ниволумаб, такролимус, сиролимус, финголимод, мелфалан, циклоспорин, метотрексат). На данный момент наиболее целесообразным можно признать применение ингибиторов рецепторов интерлейкина-6, глюкокортикоидов в средних и высоких дозах, ингибиторов янус-киназы. Применение гидроксихлорохина и хлорохина в свете последних данных клинических исследований, особенно исследования “Solidarity”, представляется недостаточно обоснованным. Имеется значительное патогенетическое сходство в развитии иммунопатологии при COVID-19 и ревматических заболеваниях, а стратегия ранней

агрессивной иммуносупрессивной терапии, предлагаемая рядом исследователей для терапии новой коронавирусной инфекции, практически полностью совпадает с современной стратегией лечения ревматоидного артрита.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, «цитокиновый шторм», иммуномодулятор, иммуносупрессор

**Для цитирования:** Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Иммуномодулирующая медикаментозная терапия при заболевании, вызванном инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S51–67. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-036.

Поступила 29.07.2020; доработана 14.08.2020; принята к публикации 19.08.2020; опубликована онлайн 04.09.2020

**З**аболевание, связанное с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 – COVID-19 – служит причиной пандемии и глобального экономического кризиса и, таким образом, представляет собой один из главных вызовов современной медицине. По официальным данным, на 27 июля 2020 г. в Российской Федерации число заболевших составило 818 120, из них 603 329 выздоровели и 13 354 погибли [1]. В борьбе с COVID-19 участвуют врачи всех специальностей.

Наиболее распространенное клиническое проявление инфекции SARS-CoV-2 – двусторонняя пневмония. У 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который представляет собой одно из опаснейших для жизни состояний, однако для COVID-19 характерно множество клинических вариантов, в том числе тромбозы и эмболии,

поражение сердца, кожи, желудочно-кишечного тракта, неврологическая патология, артралгии и миалгии [2]. Такая «системность» заболевания говорит о включении большого количества сложных патогенетических механизмов, среди которых крайне важное значение имеют патологические сдвиги в работе иммунной системы и развитие избыточной воспалительной реакции.

## Иммуновоспалительные реакции при COVID-19

Значение иммунного ответа и воспалительных процессов как неотъемлемых компонентов патогенеза при любой инфекции совершенно очевидно со времен И.И. Мечникова и П. Эрлиха. В отношении коронавирусной инфекции особая роль воспаления проявилась в период вспышек ее предыдущих разновидностей, вызывавших тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС;



англ. severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV) [3] и ближневосточный респираторный синдром (англ. Middle East respiratory syndrome, MERS-CoV). Оба заболевания характеризовались необычными для большинства респираторных вирусных инфекций особенностями, среди которых атипичная симптоматика в дебюте, непредсказуемость течения с возможностью развития тяжелой пневмонии, ОРДС и дыхательной недостаточности. При этом было показано: разрушение ткани легких служит результатом чрезмерного иммунного ответа, а не прямого воздействия репликации вируса; вакцины могут не предотвращать, а усиливать поражение легких [3, 4].

В целом иммунный ответ организма на SARS-CoV и SARS-CoV-2 очень похож и опосредован провоспалительными цитокинами [5]. Иммунопатология COVID-19 включает активацию нескольких сигнальных путей иммунной системы, связанных с регуляцией врожденного и приобретенного иммунитета. Y. Jamilloux и соавт. [6] подразделяют действие вируса SARS-CoV-2 на 4 этапа: 1) внедрение вируса; 2) врожденный иммунный ответ, первая цитокиновая волна; 3) стадия иммунодефицитного состояния; 4) «цитокиновый шторм», смертельная вторая волна цитокинов.

Внедрение вируса SARS-CoV-2 в эпителиальные/эндотелиальные клетки посредством связывания с ангиотензинпревращающим ферментом II, играющим роль рецептора для коронавируса, при помощи протеина S (от англ. spike – шиповидный, или булавовидный отросток) [7] индуцирует сигнальные пути, приводящие к повреждению легких. Вследствие высвобождения многочисленных хемокинов происходит привлечение большого количества иммунных клеток в легкие. Чужеродная структура распознается антигенпрезентирующими дендритными клетками, которые служат источником интерферонов (ИФН) 1-го типа, наряду с альвеолярными макрофагами и нейтрофилами способствующих врожденному иммунному ответу, а также представляющих вирусный антиген клеткам адаптивного иммунитета – Т-лимфоцитам. Поскольку первичный ответ организма на инфекцию путем массивного высвобождения ИФН 1-го типа губителен для вируса, возникает подозрение, что SARS-CoV-2 имеет специальные механизмы для подавления выработки ИФН, которые лучше работают у определенных пациентов [6]. Более того, вирус SARS-CoV-2, вероятно, также может проникать в Т-лимфоциты, индуцируя их гибель [8]. В этом случае первичный иммунный ответ будет неэффективным.

**Каратеев Дмитрий Евгеньевич** – д-р мед. наук, заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 16. E-mail: [dekar@inbox.ru](mailto:dekar@inbox.ru)

**Лучихина Елена Львовна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ревматологии, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: [elch@yandex.ru](mailto:elch@yandex.ru)

Антигенпрезентирующие клетки имеют рецепторы распознавания образов (англ. pattern recognition receptors, PRR), в том числе Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы (NLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и другие небольшие свободные молекулы, которые расположены в различных местах в клетках-хозяевах, таких как плазматические мембраны, эндосомальные мембраны, лизосомы, эндоцитозомы и цитозоль. Они распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (англ. pathogen-associated molecular pattern, PAMP), состоящие из нуклеиновых кислот, углеводных фрагментов, гликопротеинов, липопротеинов и других небольших молекул, которые обнаруживаются в структурных компонентах вирусов и индуцируют каскадную передачу сигналов, активируя клетки иммунной системы. Таким образом, распознавание PAMP-вируса с помощью PRR-дендритных клеток и макрофагов приводит к продуцированию провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Выброс ИФН 1-го типа напрямую стимулирует сигнальный путь JAK-STAT, связанный с янус-киназами, что в принципе направлено на ограничение репликации вируса, но также связано с мощным воздействием на иммунную систему и активирует воспалительные реакции [5]. Цитокины направляют созревание Т-клеток в сторону Th1-лимфоцитов или цитотоксических лимфоцитов, которые, в свою очередь, секретируют большое количество провоспалительных цитокинов. Формирование такого «порочного круга» взаимной активации иммунных клеток приводит к «цитокиновому шторму», коагулопатии и ОРДС. «Цитокиновый шторм» при COVID-19 может включать два механизма: один – аналогичный синдрому активации макрофагов (гемофагоцитарный синдром, англ. macrophage activation syndrome, MAS), вызываемый ИЛ-1 $\beta$ , и другой, характеризующийся иммунной дисрегуляцией, управляемой ИЛ-6, которая запускает глобальную лимфопению [6].

«Цитокиновый шторм» (синдром выброса цитокинов) не является исключительной особенностью COVID-19. Первое использование термина имело место в 1993 г. в статье о реакции «трансплантат против хозяина» [9]; синдром выброса цитокинов также описан при лечении онкологических и гематологических заболеваний. В начале 2000-х гг. феномен цитокинового шторма описан при разных инфекциях: цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, стрептококк группы А, вирус гриппа, вирус птичьего гриппа H5N1, SARS-CoV.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Во всех случаях это грозное осложнение проявлялось аномальной активацией цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, неконтролируемым выбросом провоспалительных цитокинов и развитием системного воспалительного ответа [10]. Ряд авторов сравнивают «цитокиновый шторм» при COVID-19 с первичным или реактивным МАС из-за их клинического сходства (лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, аномальные печеночные тесты, коагулопатия и вовлечение легких, в том числе ОРДС) [11, 12]. У взрослых МАС чаще всего запускается вирусными инфекциями и наблюдается в 3–4% случаев сепсиса [13].

Иммунопатология COVID-19 чрезвычайно близка к иммунным механизмам развития аутоиммунных ревматических заболеваний – та же активация дендритных клеток и макрофагов с выбросом провоспалительных цитокинов, который ведет к активации Т- и В-лимфоцитов, формированию самоподдерживающегося «порочного круга» медиаторов иммунной системы и развитию хронического системного воспаления. Системные ревматические заболевания, такие как системная красная волчанка, системный ювенильный артрит, болезнь Стилла у взрослых, также могут осложняться МАС, сопровождающимся «цитокиновым штормом» [14]. Во всех этих случаях ключевыми медиаторами гипервоспалительного процесса становятся ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИФН. Ревматологи имеют большой опыт успешного лечения подобных состояний с применением разных вариантов иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии.

Иммуновоспалительные механизмы играют важную роль в развитии ОРДС, который может осложнять течение COVID-19. При повреждении легких инфекцией (так же как прямой травматизацией и другими этиологическими факторами) активируются воспалительные сигнальные пути. Воспалительная реакция может помочь в освобождении от патогенных микроорганизмов, но избыточное воспаление также способствует повреждению альвеол, в частности развитию большей проницаемости эндотелия и эпителия, что приводит к накоплению богатой белком жидкости и формированию альвеолярного отека. Эта избыточная воспалительная реакция при ОРДС происходит при непосредственном участии (гиперпродукции) провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1. Обсуждается возможное наличие субтипа пациентов, предрасположенных к таким гипериммунным реакциям в ответ на повреждение легочной ткани, для которых важно

включение в комплекс терапии ОРДС противовоспалительных препаратов [15].

## Применение противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов при COVID-19

Исходя из особенностей патогенеза COVID-19 и коронавирусных инфекций вообще, применение противовоспалительных и иммуномодулирующих средств представляется вполне обоснованным, что подтверждается опытом лечения патогенетически близких состояний, таких как МАС. При этом, в связи с тем что за полгода пандемии COVID-19 не успела сформироваться достаточная доказательная база, официальные рекомендации либо отсутствуют, либо носят условный характер.

Методическое пособие Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по клиническому ведению больных COVID-19 вообще не содержит каких-либо упоминаний о противовоспалительной или иммуномодулирующей терапии [16].

Документ ВОЗ «Клиническое ведение случаев COVID-19. Временное руководство» от 27.05.2020 [17] выражает крайне скептическое отношение к противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, как и ко многим другим вариантам противовирусной терапии. Авторы не рекомендуют назначать для лечения или профилактики COVID-19, за исключением условий клинических испытаний, такие препараты, как хлорохин и гидроксихлорохин, противовирусные средства (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, умифеновир, фавипиравир), иммуномодуляторы, в том числе тоцилизумаб и ИФН- $\beta$ -1a, а также реконвалесцентную плазму и глюкокортикостероиды (ГК). Эта позиция объясняется недостаточностью доказательств эффективности данных методов лечения при COVID-19 и риском развития характерных для каждого из препаратов нежелательных реакций. При этом отмечается, что ГК можно назначать при конкретных клинических ситуациях: обострение астмы или хронической обструктивной болезни легких, септический шок или ОРДС; приводится источник, рекомендующий применение ГК у больных с сепсисом [18]. В целом иммуномодулирующая терапия в данном документе отнесена к экспериментальным методам, которые могут использоваться для лечения вне условий формальных клинических испытаний при соблюдении следующих критериев: «1) не существует иного лечения с доказанной эффективностью; 2) невозможно немедленно начать клинические испытания; 3) имеются предварительные данные



в пользу эффективности и безопасности вмешательства, по крайней мере на основе лабораторных исследований или экспериментов на животных, и применение вмешательства вне клинических испытаний было предложено компетентным научно-консультативным комитетом с учетом благоприятных результатов сравнительного анализа риска и пользы; 4) соответствующие органы страны, а также комитет по этике одобрили такое использование; 5) имеются достаточные ресурсы для минимизации рисков; 6) получено информированное согласие пациента; 7) осуществляется мониторинг экстренного использования вмешательства, а результаты документируются и своевременно доводятся до сведения широкой аудитории – медицинского и научного сообщества» [18].

В отечественном документе «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 7, 03.06.2020) [2] дана характеристика «цитокинового шторма», приведены клинико-лабораторные признаки его начала и описаны некоторые методы иммуномодулирующей терапии, которые названы «препаратами для упреждающей противовоспалительной терапии», хотя некоторые из показаний к применению иммуномодулирующих препаратов подразумевают достаточно длительные периоды наблюдения до их назначения. Так, среди показаний к назначению ингибиторов рецепторов ИЛ-6 указаны «уровень С-реактивного белка (СРБ) > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания; лихорадка > 38 °С в течение 5 дней», что явно подразумевает период, который нельзя назвать ранней стадией болезни. Тем не менее этот документ позволяет использовать противовоспалительные и иммуномодулирующие препараты для лечения больных COVID-19, что, с нашей точки зрения, является весьма прогрессивным фактом.

Основные данные по применяемым в настоящее время при COVID-19 методам противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, в том числе с указаниями, рекомендовано ли их использование в российских «Временных методических рекомендациях» 7-й версии, обобщены в таблице. Данные получены путем поиска: 1) научных статей, содержащих оригинальные исследования и описания клинических наблюдений, а также метаанализы исследований, в базах данных MEDLINE/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и ResearchGate (<https://www.researchgate.net>); 2) клинических исследований в базе данных ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) по ключевым словам “Covid19”;

“Covid-19” в сочетании с “cytokine storm”, “immunomodulation”, “immunosuppression”, “immunomodulator”, “immunosuppressor”, “JAK”, “anti-TNF”, “IL-1”, “IL-6”, “interferon”, “glucocorticoid”, “steroid”. В текстовую часть данного раздела статьи в качестве иллюстрации предыдущего опыта применения иммуномодулирующих препаратов также включены основные, по мнению авторов, исследования, индексированные в базе данных MEDLINE/PubMed по ключевым словам “SARS-CoV” и “MERS-CoV” в сочетании с “cytokine storm”, “immunomodulation”, “immunosuppression”, “ARDS” (“acute respiratory distress syndrome”).

Все методы иммуномодулирующей терапии, как правило, применялись в комплексе со стандартной противовирусной, антибактериальной и оксигенотерапией.

Препараты неспецифического действия

#### *Глюкокортикоиды*

Уроки, полученные в процессе борьбы с SARS-CoV и MERS-CoV, показали потенциальную целесообразность применения противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, в первую очередь ГК. Изначально применение ГК основывалось на клиническом сходстве ТОРС и облитерирующего бронхиолита, что позволило сделать вывод о важности их использования у определенных подгрупп пациентов [50]. Кроме того, ГК служат основой терапии «цитокинового шторма» при аутовоспалительных/аутоиммунных болезнях [51]. Опубликовано немало сообщений об успешном лечении групп пациентов с SARS-CoV с применением разных режимов дозирования ГК. Так, пульс-терапия метилпреднизолоном в начале лечения привела к меньшей потребности в кислороде, лучшей рентгенологической оценке изменений в легких, хотя и без существенного влияния на показатели летальности [52]. Исследование, проведенное в Гонконге в группе из 1287 пациентов с ТОРС [53], показало снижение летальности при включении в комплекс терапии разных вариантов лечения ГК до 17,0% по сравнению с 28,3% в контроле (следует отметить, что сравнивавшиеся группы были недостаточно сопоставимы). При этом попытки систематизировать результаты приводили к противоречивым выводам. Согласно выводам систематического обзора применения противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии у пациентов с SARS-CoV (2006), 7 исследований реконвалесцентной плазмы или внутривенного иммуноглобулина, 3 исследования ИФН 1-го типа были безрезультатными. Из 29 исследований использования стероидов 25 были



безрезультатными, а 4 указывали на возможный вред ГК [54]. В то же время результаты метаанализа 12 клинических исследований с включением 966 больных показали, что низкие дозы кортикостероидов, назначенные в течение 14 дней после начала заболевания, могут снизить общую летальность у пациентов с острым повреждением легких, ОРДС и тяжелой пневмонией [55], хотя качество данных было недостаточно высоким.

Следует подчеркнуть роль ГК в лечении ОРДС, которым может осложняться COVID-19. На то, что ГК можно использовать в лечении вирусной

пневмонии, осложненной ОРДС, указано еще в работе 1967 г., описавшей ОРДС у взрослых [56]. Кокрейновский метаанализ 42 исследований разных препаратов для лечения ОРДС у взрослых [57] выявил, что ГК могут отдалить необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и снизить число пациентов, умерших в первые 3 месяца болезни, но при этом не обнаружил позитивного влияния на общую летальность. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ) по применению ГК (дексаметазон)

Зарегистрированные в Российской Федерации иммуномодулирующие и противовоспалительные препараты, назначаемые при COVID-19, и основные результаты их применения

Препарат / группа препаратов	Механизм действия	Основные официальные показания к применению	Входит в Российские рекомендации [2]	Опубликованный опыт применения при COVID-19, результат применения	Клинические испытания <sup>*</sup> , результат применения
<b>Препараты неспецифического действия</b>					
Глюкокортикоиды (метилпреднизолон, дексаметазон)	Иммуносупрессия, мощный противовоспалительный эффект	Системные заболевания соединительной ткани, бронхиальная астма и др.	Да	Wu C. и соавт. [19], наблюдательное, 201 больной; снижение риска смерти у больных с ОРДС на фоне COVID-19 Liu J. и соавт. [20], наблюдательное, 15 больных; улучшение легочной функции у пациентов с тяжелой COVID-19 Gong Y. и соавт. [21], наблюдательное, 18 больных; улучшение оксигенации и предотвращение прогрессирования Hu Z. и соавт. [22], наблюдательное, 28 больных; улучшение клинических параметров и предотвращение прогрессирования Мареев В.Ю. и соавт. [23], 17 больных; более благоприятная динамика СРБ и КТ в группе лечения, одновременно повышение риска тромбоэмболии	30 исследований, из них 5 завершено, предварительные результаты показаны для 1 (Италия, наблюдательное, снижение летальности по сравнению с контролем)
Гидроксихлорохин и хлорохин	Антималарийные препараты с «мягким» иммуносупрессивным эффектом	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, малярия	Да	Подтверждены положительные клинические результаты [24–27]. Не подтверждена клиническая и противовирусная эффективность [28–31]. Метаанализ Thoguluva Chandrasekar V. и соавт. [32] показал возрастание госпитальной летальности и риска нежелательных реакций. Иницированное Всемирной организацией здравоохранения исследование “Solidarity” прекращено в отношении гидроксихлорохина, так как он не приводит к значимому снижению летальности в группе госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравнении со стандартным лечением [33]	243 исследования, из них 20 завершено, предварительные результаты не показаны; 106 в процессе набора больных, 40 приостановлены или прекращены
<b>Цитокины</b>					
ИФН 1-го типа (ИФН-α-2а, -α-2b, -β-1b)	Провоспалительные цитокины	Для назального применения – лечение вирусных инфекций; для системного применения – терапия гепатитов, рассеянного склероза, лейкозов	Да	Zhou Q. и соавт. [34], сравнительное, 77 больных; сокращение времени освобождения от вируса, снижение СРБ Meng Z. и соавт. [35], открытое по профилактике заражения, 2415 субъектов; отсутствие новых случаев COVID-19	80 исследований, из них 5 завершено, предварительные результаты не показаны



## Антицитокиновые препараты

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (ТЦЗ, САР, ЛЕВ)	Иммуносупрессивное действие за счет подавления биологических эффектов ИЛ-6	Ревматоидный артрит, гигантоклеточный артериит (только ТЦЗ)	Да	<p>Luo P. и соавт. [36], ТЦЗ, открытое, 15 больных; стабилизация или улучшение у 10 больных, умерли 3</p> <p>Xu X. и соавт. [37], ТЦЗ, открытое, 21 больной; улучшение у всех</p> <p>Mogena V. и соавт. [38], ТЦЗ, открытое, 51 больной с тяжелой COVID-19; улучшение у 67%, 27% умерли</p> <p>Maeda T. и соавт. [39], ТЦЗ, открытое, 23 больных с тяжелой COVID-19 (ОРИТ); отсутствие влияния на внутрибольничную летальность</p> <p>Canziani L.M. и соавт. [40], ТЦЗ, открытое сравнительное, 64 больных; снижение вероятности ИВЛ без значимого влияния на летальность</p> <p>Ramiro S. и соавт. [41], ТЦЗ, открытое сравнительное, 86 больных с COVID-19 и признаками «цитокинового шторма»; снижение вероятности ИВЛ на 71% и летальности на 65%</p> <p>Benucci M. и соавт. [42], САР, открытое, 8 больных; выздоровели 7 пациентов, умер 1</p> <p>Della-Torre E. и соавт. [43], САР, открытое сравнительное, 28 больных + 28 контроль; укорочение периода до улучшения по данным КТ легких (10 дней против 24 дней в контроле), умерли 2 (7%) против 5 (18%) в контроле (незначимо)</p>	<p>ТЦЗ – 63 исследования, из них 1 завершено, предварительные результаты не показаны</p> <p>САР – 17 исследований, из них нет завершенных</p> <p>ЛЕВ – 1 активное (в России)</p>
Ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб)	Иммуносупрессивное действие за счет подавления биологических эффектов ИЛ-6	Ревматоидный артрит	Да	Нет	2 текущих исследования (одно из них в России)
Ингибиторы ИЛ-1 $\beta$ (канакинумаб)	Иммуносупрессивное действие за счет подавления биологических эффектов ИЛ-1 $\beta$	Системный ювенильный артрит, аутовоспалительные синдромы, подагра	Да	Нет	5 текущих исследований
Ингибиторы ФНО- $\alpha$ (ИНФ)	Иммуносупрессивное действие за счет подавления биологических эффектов ФНО- $\alpha$	Ревматоидный артрит, ювенильный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника	Нет	<p>Stallmach A. и соавт. [44], ИНФ, открытое сравнительное, 7 больных; положительная динамика показателей системного воспаления и отсутствие внутрибольничной летальности, в группе контроля умерли 35% пациентов</p>	2 текущих исследования (ИНФ)

## Синтетические таргетные иммуносупрессивные препараты

Ингибиторы JAK (ТОФА, БАРИ, РУКС)	Иммуносупрессивный эффект за счет ингибирования янус-киназ и блокады сигнального пути JAK-STAT	ТОФА – ревматоидный артрит, псориаз, неспецифический язвенный колит БАРИ – ревматоидный артрит РУКС – миелофиброз	Да (ТОФА и БАРИ)	<p>ТОФА – нет</p> <p>Cantini F. и соавт. [45], БАРИ, открытое сравнительное, 12 больных; в течение 2 недель положительная динамика основных показателей, ни один больной не переведен в ОРИТ, выписаны 58% пациентов</p> <p>Titanji V.K. и соавт. [46], БАРИ, открытое сравнительное, 15 больных; 12 (80%) показали улучшение и восстановление, 3 умерли</p> <p>Cantini F. и соавт. [47], БАРИ, открытое сравнительное, 113 больных; через 2 недели значимое улучшение по показателям перевода в ОРИТ, летальности и выписки (0,88, 0 и 77,8% в группе БАРИ; 17,9, 6,4 и 12,8% в группе контроля)</p> <p>La Rosée F. и соавт. [48], РУКС, открытое, 14 больных; через 3 недели улучшение у 71,4%</p> <p>Сао Y. и соавт. [49], РУКС, рандомизированное клиническое (2 фазы), 20 больных на РУКС и 21 в контроле; через 14 дней – улучшение по КТ у 90% больных, через 28 дней летальность 0% на РУКС против 61,9% и 14,3% в контроле</p>	<p>ТОФА – 5 текущих исследований (набор пациентов не начат)</p> <p>БАРИ – 15 исследований, из них 1 завершено, предварительные результаты не показаны</p> <p>РУКС – 1 текущее исследование</p>
-----------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## Иммуносупрессивные препараты с другими механизмами действия

Абатацепт	Иммуномодулятор, предотвращающий ко-стимуляцию Т-лимфоцитов	Ревматоидный артрит	Нет	Нет	2 исследования, 1 прекращено, 1 – набор не начат
Ниволумаб	Антипролиферативный препарат, ингибитор рецепторов факторов роста	Идиопатический легочный фиброз, рак легкого, системная склеродермия	Нет	Нет	2 исследования (набор не начат)
Такролимус	Иммуносупрессор, ингибитор кальциневрина	Отторжение трансплантата	Нет	Нет	1 текущее исследование
Сиролимус	Иммуносупрессор, ингибитор активации Т-лимфоцитов	Отторжение трансплантата	Нет	Нет	5 текущих исследований
Финголимод	Иммуносупрессор, модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата	Рассеянный склероз	Нет	Нет	1 текущее исследование
Мелфалан	Алкилирующий противоопухолевый препарат	Миелома, саркома, рак яичника	Нет	Нет	1 текущее исследование (ингаляционная форма)
Циклоспорин	Иммуносупрессор, ингибитор активности Т-лимфоцитов	Отторжение трансплантата, ревматоидный артрит, нефротический синдром, увеит	Нет	Нет	3 текущих исследования
Метотрексат	Противоопухолевый препарат, аналог фолиевой кислоты	Острые лейкозы, лимфомы, рак различной локализации, ревматоидный артрит, системная красная волчанка	Нет	Нет	1 текущее исследование

ЖАК – янус-киназы, БАРИ – барицитиниб, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИЛ – интерлейкин, ИНФ – инфликсимаб, ИФН – интерферон, КТ – компьютерная томография, ЛЕВ – левилимаб, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, РУКС – руксолитиниб, САР – сарилумаб, СРБ – С-реактивный белок, ТОФА – тофацитиниб, ТЦЗ – тоцилизумаб, ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

\* По данным сайта [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

при ОРДС у 277 пациентов, причем лечение началось рано: пациенты в группе дексаметазона получали внутривенную дозу 20 мг 1 раз в день с 1-го по 5-й дни госпитализации, затем 10 мг 1 раз в день с 6-го по 10-й день. Было показано, что раннее введение дексаметазона может снизить продолжительность ИВЛ и общую смертность у пациентов с установленным ОРДС средней и тяжелой степени [58]. Однако существуют и отрицательные рекомендации в отношении применения ГК при ОРДС [59, 60]. В российских клинических рекомендациях обозначена целесообразность их использования при ОРДС на фоне пневмонии или сепсиса [61].

В отношении собственно COVID-19 опубликовано не так много оригинальных работ, преимущественно они принадлежат авторам из Китая. Исследование в группе из 201 больного COVID-19, осложненным ОРДС, показало снижение риска смерти у больных, получавших метилпреднизолон (отношение рисков (ОР) 0,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,72) [19]. Небольшие наблюдательные ретроспективные исследования [20–22] выявили клиническую эффективность ГК при тяжелых вариантах вирусной пневмонии и возможном пролонгировании вирусносительства. В недавно опубликованном наблюдательном



ретроспективном исследовании В.Ю. Мареев и соавт. [23] на материале 17 пациентов показали, что пульс-терапия высокими дозами ГК дает быстрый противовоспалительный эффект, однако одновременно увеличивает риск венозного тромбоза.

Недостатками большинства исследований ГК при коронавирусных инфекциях признаются их преимущественно наблюдательный характер и небольшие группы пациентов. В итоге попытки систематизировать имеющиеся данные дают сомнительные результаты. Так, согласно данным систематического обзора и метаанализа влияния кортикостероидной терапии на клинические исходы у людей с инфекцией, вызванной вирусами SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV, ГК существенно не снижали риск смерти, не сокращали продолжительность госпитализации, частоту перевода в палату интенсивной терапии и/или применения ИВЛ и при этом вызывали ряд побочных эффектов [62]. Тем не менее подобные выводы отражают скорее недостатки статистической обработки, чем реальные клинические результаты.

#### *Гидроксихлорохин и хлорохин*

Данные препараты из группы аминохинолиновых производных являются противопаразитарными (противомаларийными) средствами и одновременно обладают определенными иммуномодулирующими свойствами, в связи с чем в течение десятилетий применяются для лечения ревматоидного артрита и системной красной волчанки, преимущественно в схемах комбинированной терапии. Гидроксихлорохин и хлорохин *in vitro* показали противовирусную активность в отношении SARS-CoV и SARS-CoV-2 [63, 64], что послужило основанием для их широкого применения в практике. При этом опубликованные клинические исследования дали противоречивые результаты: одни подтвердили определенную эффективность препаратов [24–27], другие продемонстрировали отсутствие клинического и противовирусного действия [28–31]. Недавно вышедший метаанализ 22 исследований, посвященных разным схемам лечения COVID-19, с включением 5207 пациентов [32], помимо прочего содержит оценку 12 исследований с применением гидроксихлорохина с антибиотиками /противовирусными препаратами либо без таковых. Авторы сделали вывод, что ни один из применявшихся методов не был эффективен в отношении повышения выживаемости, а применение гидроксихлорохина ассоциировано со значимым увеличением госпитальной летальности и риска нежелательных реакций. До настоящего времени проводится огромное

количество клинических испытаний гидроксихлорохина (см. таблицу).

С целью получения достоверных данных об эффективности применяющихся методов терапии COVID-19 ВОЗ инициировала международное клиническое исследование “Solidarity”, стартовавшее 20 марта 2020 г. с участием 45 стран, в котором сравнивались 4 группы терапии у госпитализированных пациентов: ремдесивир, лопинавир/ритонавир с ИФН или без него и гидроксихлорохин [65].

В соответствии с информацией на официальном сайте (<https://www.who.int/ru/news-room/>) от 04.07.2020, ВОЗ согласилась с рекомендацией Международного руководящего комитета исследования “Solidarity” о прекращении исследования в группах лечения гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира. Согласно промежуточным результатам исследования, применение данных препаратов не приводит к снижению смертности в группе госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравнении со стандартным лечением либо позволяет добиться крайне незначительного снижения этого показателя. При этом в рамках исследования были получены клинико-лабораторные данные, позволяющие усомниться в безопасности вышеуказанных средств [33].

#### *Цитокиновая терапия (интерфероны)*

Как было показано выше, ИФН 1-го типа играют ключевую роль на первом этапе противовирусного ответа, поэтому в случае замедленного или слабо выраженного выброса ИФН возможно затяжное течение инфекции и неблагоприятный исход. В связи с этим препараты ИФН 1-го типа (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ ) рассматриваются как потенциально эффективные лекарственные средства против SARS-CoV-2 [66]. Имеется определенный положительный опыт применения препаратов ИФН в борьбе с инфекциями SARS-CoV и MERS-CoV [54, 67], хотя другие исследования показали противоречивые результаты [68] либо отсутствие влияния ИФН в комбинации с противовирусными препаратами или в монотерапии на выживаемость больных [69].

Опубликованный опыт применения ИФН при COVID-19 невелик. Китайские исследователи сравнивали у 77 пациентов применение ИФН- $\alpha$ -2b и умифеновира [34]. Использование препарата ИФН привело к сокращению времени освобождения от вируса, снижению СРБ. Применение назальных капель ИФН- $\alpha$ -2b для профилактики COVID-19 у 2415 медработников [35] оказалось



очень эффективным (отсутствие новых случаев в течение 28 дней), однако слабой стороной данного исследования было отсутствие полноценной группы контроля.

По-видимому, для развития эффекта ИФН критично начинать применение его препаратов на самой ранней стадии заболевания [66].

Антицитокиновая терапия

*Ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6p)*

К этой группе относятся 2 препарата – тоцилизумаб и сарилумаб, хорошо знакомые ревматологам, поскольку они в основном применяются для лечения ревматоидного артрита. В связи с тем что ИЛ-6 – ключевой плейотропный цитокин, участвующий в развитии «цитокинового шторма», применение этих препаратов патогенетически обосновано. Ограничением служит опасение, что препараты могут развить свое иммуносупрессивное действие и стимулировать возникновение коморбидной бактериальной инфекции. Однако это предположение можно признать в большей степени теоретическим, поскольку по опыту лечения больных ревматоидным артритом известно, что собственно иммуносупрессивное действие препаратов развивается обычно в сроки от 4 до 12 недель, а это явно выходит за рамки ведения больных COVID-19.

Опубликованные данные о применении ИЛ-6p при COVID-19, как и для других препаратов, ограничены и базируются на клинических наблюдениях. Наибольший опыт в области COVID-19 накоплен в отношении препарата тоцилизумаб. Авторы недавнего систематического обзора [70] обнаружили 9 публикаций, в том числе 6 описаний единичных клинических наблюдений, включая случаи сочетанной тяжелой патологии (новая коронавирусная инфекция в сочетании с множественной миеломой, раком почки и др.), при которых применение тоцилизумаба приводило к улучшению. В небольших наблюдательных исследованиях препарат также показал клиническую эффективность. Р. Luo и соавт. [36] изучали применение тоцилизумаба внутривенно в максимальной дозе 600 мг у 15 больных COVID-19, при этом 5 больных получили 2 или более введений. Стабилизация или улучшение наблюдались у 10 больных, умерли 3. В другом исследовании у 21 больного в тяжелом или критическом состоянии на фоне тоцилизумаба в 75% случаев снизилась потребность в кислороде, у 90,5% наблюдалась положительная динамика при компьютерной томографии (КТ) легких [37]. Улучшение на

тоцилизумабе наблюдалось в 67% случаев у 51 пациента из Италии [38], при этом в данное наблюдательное исследование были включены весьма тяжелые пациенты (45 больных на высокопоточной оксигенотерапии, в том числе 6 на ИВЛ). У 17 (33%) больных наблюдалось ухудшение и 14 (27%) из них умерли. В исследовании Т. Maeda и соавт. [39] у 224 госпитализированных больных в Нью-Йорке тоцилизумаб применялся в 23 (10,3%) случаях, но не снизил внутригоспитальную летальность. В подавляющем большинстве случаев препарат назначался больным, госпитализированным в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где летальность составила 57,9%, что, несомненно, повлияло на результаты лечения. Интересно, что в этом исследовании возраст и уровень ИЛ-6 при поступлении оказались предикторами внутригоспитальной смерти. Группа итальянских исследователей недавно опубликовала результаты применения тоцилизумаба у 64 стационарных больных COVID-19 с ОРДС [40]. При сравнении с подобранной контрольной группой летальность оказалась близкой (27% при приеме тоцилизумаба против 38% без него), и при многовариантном анализе риск смерти не был значимо ниже на тоцилизумабе (ОР 0,61; 95% ДИ 0,33–1,15). Назначение данного препарата было ассоциировано с более низкой вероятностью ИВЛ (ОР 0,36; 95% ДИ 0,16–0,83;  $p=0,017$ ), но не с риском тромбоза, кровотечений или инфекций. Интересным представляется опыт врачей из Нидерландов [41], которые в исследовании CHIC у 86 больных COVID-19 с лабораторными признаками начала «цитокинового шторма» применяли внутривенно метилпреднизолон в течение 5 дней подряд (250 мг в 1-й день, затем 80 мг во 2–5-й дни); если респираторное состояние не улучшалось в достаточной степени, тоцилизумаб (8 мг/кг массы тела, однократная инфузия) добавляли во 2-й день или позже (у 43% больных). В сравнении с подобранной группой исторического контроля в группе тоцилизумаба наблюдалось снижение летальности на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ 0,19–0,65) и уменьшение необходимости ИВЛ на 71% (частота сердечных сокращений 0,29; 95% ДИ 0,14–0,65).

Опубликованных результатов по применению сарилумаба при COVID-19 значительно меньше. Итальянские исследователи [42] описали группу из 8 стационарных пациентов, которым применялся сарилумаб в дозе 400 мг, эквивалентной двум предварительно заполненным шприцам, каждый из которых содержит 200 мг препарата в 1,14 мл раствора (175 мг/мл), разведенный в 100 мл 0,9% хлорида натрия, путем внутривенной



инфузии в течение 1 часа (стандартный путь введения сарилумаба – подкожный). Первое введение проводили в течение 24 часов с момента госпитализации, далее повторяли через 48 и 96 часов в дозе 200 мг внутривенно. Семь пациентов показали значительное улучшение и были выписаны в пределах 14 дней с негативным тестом на коронавирус, 1 больной 83 лет умер.

Более крупное итальянское исследование SARI-RAF [43] сравнивало терапию с включением сарилумаба в дозе 400 мг внутривенно однократно у 28 больных (COVID-19 с подтвержденной КТ двусторонней пневмонией и признаками гипервоспалительного ответа) с контрольной группой из 28 пациентов на стандартной терапии. На терапии сарилумабом наблюдалось укорочение периода до улучшения по данным КТ легких (10 дней по сравнению с 24 днями в контроле), умерли 2 (7%) против 5 (18%) в контроле ( $p=0,42$ ), частота клинического улучшения была равной (64%).

В июне 2020 г. в Российской Федерации был зарегистрирован оригинальный препарат левилимаб по показанию «угрожающий жизни острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся повышенным высвобождением цитокинов» ([https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=220b2287-220e-421a-a933-c85757d5ec65&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=220b2287-220e-421a-a933-c85757d5ec65&t=)). Опубликованных полнотекстовых исследований по этому препарату («левилимаб», «levilimab») на вышеуказанных порталах MEDLINE/PubMed и ResearchGate, а также российском портале eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/keywords.asp>) обнаружить не удалось, единственная публикация – стендовый доклад по исследованию при лечении ревматоидного артрита [71]. В настоящее время идет российское многоцентровое исследование.

#### *Ингибитор интерлейкина-6*

Группа представлена одним отечественным препаратом олоклизумаб, зарегистрированным в 2020 г. для лечения ревматоидного артрита. В отличие от тоцилизумаба препарат представляет собой антитело к самому ИЛ-6, а не к его рецептору, но биологические эффекты данных средств очень близки. Опубликованных данных по его применению при COVID-19 нет, в настоящее время проводятся 2 клинических испытания (см. таблицу). Препарат включен в 7-ю версию российских временных методических рекомендаций [2].

#### *Ингибитор интерлейкина-1 $\beta$*

Гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$ , так же как ИЛ-6, играет одну из главных ролей в развитии синдрома высвобождения цитокинов; кроме того, ИЛ-1 $\beta$  служит

основным иммунологическим триггером развития ОРДС и МАС [6]. В России зарегистрирован один препарат из этой группы – канакинумаб, моноклональное антитело к ИЛ-1 $\beta$ . Обоснование назначения этого препарата при «цитокиновом шторме» у больных COVID-19 базируется на результатах применения канакинумаба при МАС [72] (однако этот синдром может развиваться на фоне лечения канакинумабом, так же как и антагонистами ИЛ-6 [73]) и положительном опыте введения в комплекс терапии COVID-19 антагониста рецепторов ИЛ-1, препарата анакина (не зарегистрирован в России) [74]. Практическое применение канакинумаба упоминается только в предварительном сообщении итальянских исследователей [75]. Тем не менее препарат включен в 7-ю версию российских временных методических рекомендаций [2].

#### *Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа*

ФНО- $\alpha$ , наряду с ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , служит важным медиатором иммунных процессов, лежащих в основе развития «цитокинового шторма» [6]. Вместе с тем не вполне очевидно, является ли его роль самостоятельной. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  – наиболее обширная группа генно-инженерных биологических препаратов (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб), применяемых при различных иммуновоспалительных заболеваниях (см. таблицу). Наблюдения за пациентами, получавшими по поводу различных иммуновоспалительных заболеваний инфликсимаб и адалимумаб, показали достаточно благоприятное течение COVID-19 [76–78]. Группа немецких исследователей описала 7 пациентов с COVID-19, получивших однократную внутривенную инфузию инфликсимаба в дозе 5 мг/кг массы тела [44], при этом наблюдалась положительная динамика показателей системного воспаления и отсутствие внутрибольничной летальности, тогда как в группе контроля умерли 35% пациентов.

Синтетические таргетные иммуносупрессивные препараты – ингибиторы янус-киназ

Группа ингибиторов JAK (англ. just another kinase, янус-киназы) избирательно подавляет внутриклеточный сигнальный путь JAK-STAT, который используется такими медиаторами иммунной системы, как ИФН и ИЛ-6. В России ингибиторы JAK представлены препаратами тофацитиниб (зарегистрирован по ревматологическим показаниям, при псориазе, воспалительных заболеваниях кишечника), барицитиниб, упадацитиниб (зарегистрированы при ревматоидном артрите) и руксолитиниб (зарегистрирован при миелофиброзе).



Применение этих препаратов при «цитокиновом шторме» выглядит оправданным, но в контексте вирусной инфекции вызывает опасения, поскольку для них характерна активация *Herpes zoster* [79]. Дополнительными фактами в пользу применения ряда ингибиторов JAK служат наличие аффинности барицитиниба к ангиотензинпревращающему ферменту, а также способность барицитиниба и руксолитиниба ингибировать так называемые numb-ассоциированные киназы (англ. numb-associated kinases, NAK), участвующие в процессах эндцитоза и репликации вирусов [80].

В отношении тофацитиниба, так же как и ингибиторов ФНО- $\alpha$ , опубликованы единичные сообщения о благоприятном течении COVID-19 на фоне продолжающейся терапии [81]. Барицитиниб изучали более широко. В пилотном исследовании [45] этот препарат назначался 12 больным COVID-19 средней степени тяжести по 4 мг в сутки внутрь, группу сравнения составили 12 больных на стандартной терапии. В течение 2 недель наблюдения в группе барицитиниба отмечалось более значимое улучшение показателей температуры тела, SpO<sub>2</sub>, СРБ и других параметров, ни одному больному не потребовался перевод в ОРИТ (в контрольной группе – 33%), были выписаны 58% больных против 8% в контроле. Описан пациент с тяжелой дыхательной недостаточностью, связанной с COVID-19, с недостаточным ответом на антиретровирусную терапию, терапию гидроксихлорохином и сарилумабом, который показал быстрое улучшение дыхательной функции и рентгенологической картины после назначения барицитиниба в дозе 4 мг в сутки в течение 2 недель [82]. Американские исследователи назначали барицитиниб 15 стационарным больным с тяжелым и среднетяжелым COVID-19 (60% переведены в ОРИТ, 26,7% на ИВЛ), в результате восстановились 12 (80%), 3 больных с тяжелой сопутствующей патологией умерли [46]. Недавно были представлены результаты многоцентрового исследования, проведенного в Италии по следам уже цитируемого пилотного проекта [45]. В этом достаточно крупном сравнительном наблюдательном ретроспективном исследовании [47] барицитиниб получали 113 больных со среднетяжелым COVID-19, 78 пациентов составили группу контроля. При оценке 2-недельного исхода частота летальности была значительно ниже в группе барицитиниба по сравнению с контролем (0 против 6,4%;  $p=0,010$ ); перевод в ОРИТ был показан 0,88% на барицитинибе против 17,9% пациентов в группе контроля ( $p<0,0001$ ); выписаны 77,8% получавших барицитиниб против 12,8% в группе контроля ( $p<0,0001$ ).

Наблюдались 7 случаев нежелательных реакций, не повлекших отмены препарата.

В отношении руксолитиниба также изначально отмечено благоприятное течение COVID-19 [83], описан случай 53-летнего реципиента гемопоэтических стволовых клеток, у которого развился тяжелый COVID-19; пациент был невосприимчив к тоцилизумабу, но ответил на ингибирование сигнального пути JAK-STAT с помощью руксолитиниба [84]. В открытом исследовании небольшая группа из 14 больных COVID-19 с признаками гипервоспаления (включая 1 с раком легкого и 1 с системным васкулитом, 11 больных до назначения руксолитиниба получали ГК и 2 – тоцилизумаб) [48] получала руксолитиниб в дозе 15–30 мг в сутки. При наблюдении в течение 20 дней 10 больным потребовалась неинвазивная вентиляция легких, одному – ИВЛ, в дальнейшем у 10 из 14 (71,4%) пациентов наблюдалось улучшение, 1 умер, 3 в тяжелом состоянии оставались в ОРИТ. Китайскими исследователями проведено многоцентровое слепое контролируемое РКИ 2-й фазы у больных с тяжелым COVID-19 [49]. Двадцать больных получали руксолитиниб, 21 – стандартное лечение; к 14-му дню у 18 (90%) больных на руксолитинибе отмечено улучшение по КТ, тогда как в группе сравнения – у 13 (61,9%) ( $p=0,0495$ ), к 28-му дню летальность составила 0% в группе руксолитиниба и 14,3% в группе контроля.

Иммуносупрессивные препараты с другими механизмами действия

В таблице приведены данные по применению различных иммуносупрессивных препаратов, как синтетических, так и биологических, для лечения COVID-19: абатацепт, ниволумаб, такролимус, сиролимус, финголимод, мелфалан, циклоспорин, метотрексат. Данные препараты объединены наличием иммуносупрессивного эффекта, но чрезвычайно сильно различаются по механизмам действия (вплоть до цитостатиков) и официальным показаниям к применению. В отношении всех этих препаратов в настоящее время проводятся клинические исследования. Для некоторых есть опубликованные клинические наблюдения.

Так, описан клинический случай [85] благоприятного исхода COVID-19-ассоциированной пневмонии у больной, получавшей ниволумаб по поводу метастатической меланомы. Вместе с тем имеются описания фатального течения COVID-19 и диагностических затруднений у больных на терапии ниволумабом [86, 87]. Что касается циклоспорина А, в наблюдательном исследовании показано отсутствие дополнительного риска заражения



и тяжелого течения на фоне продолжающейся терапии этим препаратом у больных с псориазом [88], также обсуждается теоретическое обоснование для его назначения в связи с опытом применения при состояниях, сопровождающихся выбросом цитокинов, и определенной противовирусной активностью [89]. Метотрексат активно обсуждается в качестве иммуномодулирующего препарата при «цитокиновом шторме» в рамках COVID-19 [90]. Е.М. Frohman и соавт. [91] предложили применять высокие дозы метотрексата в комбинации с кальция фолилатом (HDMTX-LR) на самой ранней стадии COVID-19 с целью плейотропного воздействия на иммунопатологический процесс и недопущения развития «цитокинового шторма». Близкую точку зрения высказали F. Seif и соавт., предложившие с той же целью использовать комбинацию метотрексата и ингибиторов JAK либо антицитокиновых биологических препаратов [92]. Стоит отметить, что при этом авторы, не будучи ревматологами, даже не упоминают, что фактически они предлагают при COVID-19 стандартную схему лечения ревматоидного артрита. Для других препаратов (такролимус, сиролимус, финголимод) имеются в основном теоретические предпосылки к применению при новой коронавирусной инфекции [93].

Новые мишени для иммуномодулирующей терапии COVID-19

В связи с тем что иммунопатология COVID-19 представляет собой достаточно сложный комплексный процесс, в литературе обсуждается значительное количество альтернативных подходов к ее коррекции. В качестве мишеней предлагаются ИЛ-18, -37 и -38, ИФН- $\gamma$ , рецептор эпидермального фактора роста, определенные субпопуляции В-лимфоцитов, сигнальный путь NF- $\kappa$ B и др., при этом для многих мишеней еще нет зарегистрированных препаратов [6, 65, 94–96].

## Заключение

Настоящий систематический обзор посвящен современному состоянию медикаментозной коррекции иммунных нарушений при новой коронавирусной инфекции, приводящих к «цитокиновому шторму» и неконтролируемой воспалительной реакции, которая служит причиной серьезного повреждения тканей и полиорганной недостаточности. За рамками обзора остались такие важные темы, как собственно противовирусная терапия, в том числе применение гипериммунной плазмы пациентов, переболевших COVID-19, и внутривенного человеческого иммуноглобулина,

антиромботическая терапия, симптоматическое лечение анальгетиками/антипиретиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, а также препаратами с преимущественно противовоспалительным и сомнительным иммуномодулирующим эффектом, такими как колхицин. Множество теоретических, экспериментальных и клинических данных подтверждает необходимость проведения иммуномодулирующей (иммуносупрессивной) терапии при этом заболевании. Часть препаратов также воздействует на механизмы внедрения и репликации коронавируса, обладая определенным противовирусным эффектом, но это действие осуществляется именно в комплексе с иммуномодуляцией.

На данный момент на основании анализа опубликованных оригинальных исследований, индексированных в базах данных MEDLINE/PubMed и ResearchGate, а также текущих клинических исследований в базе данных ClinicalTrials.gov на конец июля 2020 г., наиболее целесообразным можно признать применение ингибиторов ИЛ-6 $\alpha$ , ГК в средних и высоких дозах, ингибиторов JAK (см. таблицу). Применение гидроксихлорохина и хлорохина в свете последних данных клинических исследований представляется недостаточно обоснованным, хотя и является до сих пор наиболее распространенным методом иммуномодулирующей терапии, к которому все привыкли и который упоминается во многих рекомендациях. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что все иммуномодулирующие препараты при COVID-19 назначаются вне официально зарегистрированных показаний (англ. off-label) в связи с экстренной ситуацией во время пандемии, в то время как доказательная база в виде результатов РКИ только создается. Это хорошо объясняет тот факт, что в отдельных исследованиях препараты могут показывать достаточно высокую эффективность, но сами исследования в массе своей наблюдательные и ретроспективные, зачастую с небольшим количеством включенных пациентов в отсутствие правильно сформированных контрольных групп, поэтому попытки метаанализов ведут к признанию недостаточной статистической значимости различий. В такой ситуации очень ярко проявляется основная слабость статистического подхода к медицине вообще и метаанализов в частности – усреднение и тем самым выхолащивание результатов.

Очень интересной представляется очевидная тенденция к все большему признанию важности иммуновоспалительных механизмов при COVID-19, которые сближают его с другими



иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями, в первую очередь с ревматическими. Сходство «цитокинового шторма» при коронавирусных инфекциях с подобными проявлениями при ревматических заболеваниях (в частности, с синдромом активации макрофагов при болезни Стилла и системной красной волчанке) с соответствующими выводами в отношении тактики ведения больных в настоящее время признается в большинстве публикаций. Кроме того, изучение иммунопатологии развития «цитокинового шторма» при COVID-19 показывает вовлечение тех же самых сигнальных путей, что и при ревматоидном артрите и других ревматических болезнях.

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Д.Е. Каратеев получал исследовательские гранты от компаний Pfizer, Abbvie; вознаграждения за консультации – Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, R-Pharm; вознаграждения за лекции – Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Биокад, Евросервис, ОАО Фармстандарт-Лексредства, Roche, Celgene, Bayer, Berlin-Chemie.

Появление за последнее время (июнь – июль 2020 г.) публикаций, предлагающих стратегию агрессивной иммуносупрессии на начальной стадии COVID-19 [90–92], абсолютно соответствует концепции современного ведения больных ревматоидным артритом [97].

Во всяком случае, опыт, полученный при ведении больных ревматическими заболеваниями, в настоящее время становится все более ценным для врачей других специальностей, и проведение правильно спланированных клинических исследований, по-видимому, будет только подтверждать значимую роль иммуномодулирующей терапии в лечении COVID-19 и другой патологии. ☺

Е.Л. Лучихина получала исследовательские гранты от компаний Pfizer, Биокад; вознаграждения за лекции – Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline.

### Участие авторов

Д.Е. Каратеев – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Л. Лучихина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, редактирование текста. Оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы [Интернет]. Доступно на: <https://covid19.rosminzdrav.ru>. [Ministry of Health of Russian Federation. Coronavirus: symptoms, signs, general information, questions and answers [Internet]. Russian. Available from: <https://covid19.rosminzdrav.ru>.]
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Интернет]. Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_MR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf). [Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. v. 7 (2020 Jun 3). Russian. Available from: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_MR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf).]
3. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS): report by the Secretariat [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/20038>.
4. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*. 2018;10(2):93. doi: 10.3390/v10020093.
5. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407–12. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
6. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, Walzer T, François B, Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
7. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444–8. doi: 10.1126/science.abb2762.
8. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727–32. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
9. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 2):1216–7.
10. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
12. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
13. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055.
14. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martignon F, Belot A, Henry T, Sève P. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res*. 2015;61(1–2):53–62. doi: 10.1007/s12026-014-8561-9.
15. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(1):31–9. doi: 10.1055/s-0039-1683996.



16. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции: методическое пособие. Версия, адаптированная для борьбы с COVID-19 [Интернет]. 2020. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333080/WHO-2019-nCoV-SARI-toolkit-2020.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [World Health Organization. Regional Office for Europe. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit: COVID-19 adaptation [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331736/WHO-2019-nCoV-SARI-toolkit-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>]
17. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое ведение случаев COVID-19. Временное руководство [Интернет]. 27.05.2020. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-rus.pdf>. [World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance [Internet]. 2020 May 27. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>]
18. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksai J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;362:k3284. doi: 10.1136/bmj.k3284.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1–11. Epub ahead of print. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
20. Liu J, Zheng X, Huang Y, Shan H, Huang J. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):325–7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.021.
21. Gong Y, Guan L, Jin Z, Chen S, Xiang G, Gao B. Effects of methylprednisolone use on viral genomic nucleic acid negative conversion and CT imaging lesion absorption in COVID-19 patients under 50 years old. *J Med Virol*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.26052.
22. Hu Z, Lv Y, Xu C, Sun W, Chen W, Peng Z, Chen C, Cui X, Jiao D, Cheng C, Chi Y, Wei H, Hu C, Zeng Y, Zhang X, Yi Y. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression. *Front Public Health*. 2020;8:355. doi: 10.3389/fpubh.2020.00355.
23. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Мацкеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС, Самоходская ЛМ, Мершина ЕА, Синицин ВЕ, Мареев ЮВ, Калинин АЛ, Беграмбекова ЮЛ, Камалов АА. Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1226. [Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Мацкеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС, Самоходская ЛМ, Мершина ЕА, Синицин ВЕ, Мареев ЮВ, Калинин АЛ, Беграмбекова ЮЛ, Камалов АА. [Steroid pulse-therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic Inflammation And Risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study)]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2020;60(6):15–29. Russian. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.]
24. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
25. Chiappelli F, Khakshooy A, Greenberg G. CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Bioinformatics*. 2020;16(3):219–22. doi: 10.6026/97320630016219.
26. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020 May 7. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.10.20060558.
27. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–3. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
28. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Gallien S, Lepeule R, Szwedel TA, Lescure X, Schlemmer F, Maitignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotski JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, De Lastours V, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Costedoat N. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv*. 2020 Apr 14. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.10.20060699.
29. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.
30. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):215–9. Chinese. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
31. Borba MGS, de Almeida Val F, Sousa Sampaio V, Araújo Alexandre MA, Cardoso Melo G, Brito M, Gomes Mourão MP, Sousa JDB, Baia-da-Silva DC, Farias Guerra MV, Abrahão Hajjar L, Costa Pinto R, Silva Baieiro AA, Gomes Naveca F, Simão Xavier M, Salomão A, Machado Siqueira A, Schwarzbold A, Rosa Croda JH, Lacerda Nogueira M, Sierra Romero GA, Bassat Q, Jesus Fontes C, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Guimarães Lacerda MV; CloroCovid-19 Team. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv*. 2020 Apr 16. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.07.20056424.
32. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh M. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.26302.
33. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ прекращает изыскания в группах лечения COVID-19 гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира: выпуск новостей [Интернет]. 04.07.2020. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. [World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19: News release [Internet]. 2020 Jul 4. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.]
34. Zhou Q, Wei XS, Xiang X, Wang X, Wang ZH, Chen V, Shannon CP, Tebbutt SJ, Kollmann TR, Fish EN. Interferon-a2b treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2020 Apr 10. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.06.20042580.



35. Meng Z, Wang T, Li C, Chen X, Li L, Qin X, Li H, Luo J. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. medRxiv. 2020 May 7. Preprint. doi: 10.1101/2020.04.11.20061473.
36. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814–8. doi: 10.1002/jmv.25801.
37. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970–5. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
38. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Foscoli T, Bassoli C, Torre A, Cossu MV, Minari C, Ballone E, Perotti A, Mileto D, Niero F, Merli S, Foschi A, Vimercati S, Rizzardini G, Sollima S, Bradanini L, Galimberti L, Colombo R, Micheli V, Negri C, Ridolfo AL, Meroni L, Galli M, Antinori S, Corbellino M. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med.* 2020;76:36–42. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.011.
39. Maeda T, Obata R, Rizk DO D, Kuno T. The Association of Interleukin-6 value, Interleukin inhibitors and Outcomes of Patients with COVID-19 in New York City. *J Med Virol.* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.26365.
40. Canziani LM, Trovati S, Brunetta E, Testa A, De Santis M, Bombardieri E, Guidelli G, Albano G, Folci M, Squadroni M, Beretta GD, Ciccarelli M, Castoldi M, Lleo A, Aghemo A, Vernile L, Malesci A, Omodei P, Angelini C, Badalamenti S, Cecconi M, Cremonesi A, Selmi C; Humanitas and Gavazzeni/Castelli COVID-19 Task Forces. Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients. *J Autoimmun.* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102511.
41. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, Gronenschild M, de Kruij MD, van Haren EHH, van Kraaij T, Leers MPG, Peeters R, Wong DR, Landewé RBM. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
42. Benucci M, Giannasi G, Cecchini P, Gobbi FL, Damiani A, Grossi V, Infantino M, Manfredi M. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. *J Med Virol.* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.26062.
43. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Napolitano A, La Marca S, Boffini N, Da Prat V, Di Terlizzi G, Lanzillotta M, Rovere Querini P, Ruggeri A, Landoni G, Tresoldi M, Ciceri F, Zangrillo A, De Cobelli F, Dagna L; SARI-RAF Study Group; SARI-RAF Study Group members. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218122.
44. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, Coldewey SM, Reuken P, Bauer M. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure – a cautionary case series. *Crit Care.* 2020;24(1):444. doi: 10.1186/s13054-020-03158-0.
45. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020;81(2):318–56. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
46. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, O'Shea J, DeSilva K, Chan B, Edwards A, Gavegnano C, Schinazi RF, Marconi VC. Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1093/cid/ciaa879.
47. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, Aquilini D, Landini G, Cimolato B, Pietro MAD, Trezzi M, Stobbione P, Frausini G, Navarra A, Nicastrì E, Sotgiu G, Goletti D. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052.
48. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, Kehr A, Hochhaus A, Birndt S, Fellhauer M, Henkes M, Kumle B, Russo SG, La Rosée P. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia.* 2020;34(7):1805–15. doi: 10.1038/s41375-020-0891-0.
49. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, Huang L, Meng F, Huang L, Wang N, Zhou X, Luo H, Mao Z, Chen X, Xie J, Liu J, Cheng H, Zhao J, Huang G, Wang W, Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):137–46.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
50. Tsang K, Seto WH. Severe acute respiratory syndrome: scientific and anecdotal evidence for drug treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004;5(2):179–85.
51. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):5–17. doi: 10.1093/rheumatology/key006.
52. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B, Wong PC, Li PC, Ho PL, Lam WK, Ng CK, Ip MS, Lai KN, Chan-Yeung M, Tsang KW. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1449–56. doi: 10.1164/rccm.200306-766OC.
53. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V; Hong Kong Hospital Authority SARS Collaborative Group (HASCOG). Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infect.* 2007;54(1):28–39. doi: 10.1016/j.jinf.2006.01.005.
54. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
55. Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, Cook DJ, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2010;25(3):420–35. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.08.009.
56. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2(7511):319–23. doi: 10.1016/s0140-6736(67)90168-7.
57. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD004477. doi: 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
58. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267–76. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
59. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake JH, Möller MH, Vandvik PO, Varpula T, Aasmundstad TA. Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(6):697–709. doi: 10.1111/aas.12713.
60. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018;319(7):698–710. doi: 10.1001/jama.2017.21907.
61. ОО «Федерация анестезиологов-реаниматологов». Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: рекомендации [Интернет]. 30.03.2020. Доступно на: <http://far.org.ru/recomendation#>. [Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. Diagnosis and intensive treatment of acute respiratory distress syndrome: the guidelines [Internet]. 2020 Mar 30. Russian. Available from: <http://far.org.ru/recomendation#>.]



62. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020;34(6):1503–11. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3.
63. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
64. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
65. Salvi R, Patankar P. Emerging pharmacotherapies for COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;128:110267. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110267.
66. Sallard E, Lesclure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
67. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
68. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, Almakhlafi GA, Albarrak MM, Memish ZA, Albarrak AM. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1090–5. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
69. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, Jose J, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Sindi AA, Mady A, Solaiman O, Al-Raddadi R, Maghrabi K, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Balkhy HH, Al Harthy A, Kharaba A, Gramish JA, Al-Aithan AM, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler R. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1837–44. doi: 10.1093/cid/ciz544.
70. Solis-García Del Pozo J, Galindo MF, Nava E, Jordán J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(13):7475–84. doi: 10.26355/eurrev\_202007\_21916.
71. Mazurov V, Zotkin E, Iliyanova E, Kropotina T, Plaksina T, Nesmeyanova O, Soroka N, Kundzer A, Lutskii A, Dokukina E, Chernyaeva E, Ivanov R. Short-Term Efficacy Of BCD-089, Novel Monoclonal Anti-IL-6 Receptor Antibody, In Combination With Methotrexate In Patients With Rheumatoid Arthritis: 12-Week Results Of Phase 2 Aurora Study. *FRI0108 Conference Paper. Ann Rheum Dis*. 78(Suppl 2):721. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7220.
72. Papa R, Natoli V, Caorsi R, Minoia F, Gattorno M, Ravelli A. Successful treatment of refractory hyperferritinemic syndromes with canakinumab: a report of two cases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):56. doi: 10.1186/s12969-020-00450-9.
73. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Leon K, Lheritier K, Abrams K. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):218–28. doi: 10.1002/art.39407.
74. Franzetti M, Pozzetti U, Carugati M, Pandolfo A, Molteni C, Faccioli P, Castaldo G, Longoni E, Ormas V, Iemoli E, Piconi S. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis*. 2020;97:215–8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.050.
75. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, Catanoso M, Pipitone N, Cassone G, Girolimetto N, Croci S, Cimino L, Gradellini F, Beltrami M, Di Lernia V, Dolci G, Massari M, Marata AM, Costantini M, Giorgi Rossi P. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):986–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217903.
76. Bezzio C, Manes G, Bini F, Pellegrini L, Saibeni S. Infliximab for severe ulcerative colitis and subsequent SARS-CoV-2 pneumonia: a stone for two birds. *Gut*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321760.
77. Tursi A, Angarano G, Monno L, Saracino A, Signorile F, Ricciardi A, Papa A. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut*. 2020;69(7):1364–5. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321240.
78. Valenti M, Facheris P, Pavia G, Gargiulo L, Borroni RG, Costanzo A, Narcisi A. Non-complicated evolution of COVID-19 infection in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis during treatment with adalimumab. *Dermatol Ther*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/dth.13708.
79. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0.
80. Convertino I, Tuccori M, Ferraro S, Valdiserra G, Cappello E, Focosi D, Blandizzi C. Exploring pharmacological approaches for managing cytokine storm associated with pneumonia and acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):331. doi: 10.1186/s13054-020-03020-3.
81. Jacobs J, Clark-Snustad K, Lee S. Case Report of a SARS-CoV-2 Infection in a Patient With Ulcerative Colitis on Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(7):e64. doi: 10.1093/ibd/izaa093.
82. Cingolani A, Tummolo AM, Montemurro G, Gremese E, Larosa L, Cipriani MC, Pasciuto G, Liperoti R, Murri R, Pirroni T, Cauda R, Fantoni M; for COVID 2 Columbus Working Group. Baricitinib as rescue therapy in a patient with COVID-19 with no complete response to sarilumab. *Infection*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s15010-020-01476-7.
83. Koschmieder S, Jost E, Cornelissen C, Müller T, Schulze-Hagen M, Bickenbach J, Marx G, Kleines M, Marx N, Brümmendorf TH, Dreher M. Favorable COVID-19 course despite significant comorbidities in a ruxolitinib-treated patient with primary myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/ejh.13480.
84. Innes AJ, Cook LB, Marks S, Bataillard E, Crossette-Thambiah C, Sivasubramaniam G, Apperley J, Milojkovic D. Ruxolitinib for tocilizumab-refractory severe COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/bjh.16979.
85. Yekedüz E, Dursun B, Aydın GÇ, Yazgan SC, Öztürk HH, Azap A, Utkan G, Ürün Y. Clinical course of COVID-19 infection in elderly patient with melanoma on nivolumab. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(5):1289–94. doi: 10.1177/1078155220924084.
86. Bonomi L, Ghilardi L, Arnoldi E, Tondini CA, Bettini AC. A Rapid Fatal Evolution of Coronavirus Disease-19 in a Patient With Advanced Lung Cancer With a Long-Time Response to Nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2020;15(6):e83–5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.021.
87. Artigas C, Lemort M, Mestrez F, Gil T, Flamen P. COVID-19 Pneumonia Mimicking Immunotherapy-Induced Pneumonitis on 18F-FDG PET/CT in a Patient Under Treatment With Nivolumab. *Clin Nucl Med*. 2020;45(8):e381–2. doi: 10.1097/RLU.0000000000003152.
88. Di Lernia V, Goldust M, Feliciani C. Covid-19 infection in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Dermatol Ther*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/dth.13739.
89. Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno FI, Selva-O'Callaghan A. Why Choose Cyclosporin A as First-line Therapy in COVID-19 Pneumonia. *Reumatol Clin*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.001.
90. Safavi F, Nath A. Silencing of immune activation with methotrexate in patients with



- COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;415:116942. doi: 10.1016/j.jns.2020.116942.
91. Frohman EM, Villemarette-Pittman NR, Cruz RA, Longmuir R, Rowe V, Rowe ES, Varkey TC, Steinman L, Zamvil SS, Frohman TC. Part II. High-dose methotrexate with leucovorin rescue for severe COVID-19: An immune stabilization strategy for SARS-CoV-2 induced 'PANIC' attack. *J Neurol Sci.* 2020;415:116935. doi: 10.1016/j.jns.2020.116935.
92. Seif F, Pornour M, Mansouri D. Combination of JAKinibs with Methotrexate or Anti-Cytokine Biologics in Patients with Severe COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(8):648–9. doi: 10.1159/000509198.
93. Omarjee L, Janin A, Perrot F, Laviolle B, Meilhac O, Mahe G. Targeting T-cell senescence and cytokine storm with rapamycin to prevent severe progression in COVID-19. *Clin Immunol.* 2020;216:108464. doi: 10.1016/j.clim.2020.108464.
94. Hon KL, Leung KKY, Leung AK, Qian SY, Chan VP, Ip P, Wong IC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): latest developments in potential treatments. *Drugs Context.* 2020;9:2020–4–15. doi: 10.7573/dic.2020-4-15.
95. Saxena A. Drug targets for COVID-19 therapeutics: Ongoing global efforts. *J Biosci.* 2020;45(1):87. doi: 10.1007/s12038-020-00067-w.
96. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):84. doi: 10.1038/s41392-020-0191-1.
97. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом. *Медицинский совет.* 2017;(17):92–100. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-92-100. [Karateev DE, Luchikhina EL. [Modern principles of management of patients with rheumatoid arthritis]. *Medical Council.* 2017;(17):92–100. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-17-92-100.]

## Immunomodulatory drug therapy for the disease caused by SARS-CoV-2 infection (COVID-19)

D.E. Karateev<sup>1</sup> • E.L. Luchikhina<sup>1</sup>

This systematic review focuses on the state-of-the-art pharmacotherapy of immune disorders in the novel coronavirus infection (COVID-19), leading to a cytokine storm and uncontrolled inflammatory response that causes severe tissue damage and multiple organ failure. A lot of theoretical, experimental and clinical data support the need for immunomodulatory (immunosuppressive) therapy for this disease. It should be emphasized that all immunomodulatory drugs for COVID-19 are prescribed off label, and the evidence base of the results of randomized trials is just being accumulated. We review the immunomodulatory therapy for COVID-19 with the following agents: glucocorticoids, hydroxychloroquine and chloroquine, type 1 interferons, interleukin-6 antagonists (tocilizumab, sarilumab, olokizumab), interleukin-1 $\beta$  inhibitor canakinumab, tumour necrosis factor inhibitors (infliximab), Janus kinase (JAK) inhibitors (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib), as well as drugs with other mechanisms of action (abatacept, nivolumab, tacrolimus, sirolimus, fingolimod, melphalan, cyclosporine, methotrexate). At the moment, the most reasonable is

the use of interleukin-6 receptor inhibitors, intermediate and high dose glucocorticoids, and JAK inhibitors. Based on the latest data from clinical studies, especially the "Solidarity" trial, the use of hydroxychloroquine and chloroquine seems to have insufficient evidence. There are significant pathophysiological overlaps in the development of immunopathology in COVID-19 and in rheumatic diseases, and the strategy of early aggressive immunosuppressive therapy proposed by a number of researchers almost completely coincides with the current strategies for rheumatoid arthritis.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, immunomodulator, immunosuppressor

**For citation:** Karateev DE, Luchikhina EL. Immunomodulatory drug therapy for the disease caused by SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(S1):S51–67. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-036.

Received 29 July 2020; revised 14 August 2020; accepted 19 August 2020; published online 4 September 2020

**Dmitry E. Karateev** – MD, PhD, Head of Department of Rheumatology; Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 16. E-mail: [dekar@inbox.ru](mailto:dekar@inbox.ru)

**Elena L. Luchikhina** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Rheumatology; Associate Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: [elaluch@yandex.ru](mailto:elaluch@yandex.ru)

### Conflict of interests

D.E. Karateev received research grants from Pfizer and Abbvie; advice honoraria from Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, and R-Pharm; lecturing fees from Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Biocad, Euroservice, Pharmstandart-Leksredstva JSC, Roche, Celgene, Bayer, and Berlin-Chemie. E.L. Luchikhina received research grants from Pfizer and Biocad, lecturing fees from Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline.

### Authors' contributions

D.E. Karateev, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; E.L. Luchikhina, the study concept and design, data collection, management and analysis, text editing. Both authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation