

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 01.07.2021
Принята к печати 02.08.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-158-168

Возможности иммунотерапии в лечении COVID-19

А.М. Малкова¹, А.А. Старшинова², И.В. Кудрявцев^{3,4}, И.Ф. Довгальук⁵, Ю.С. Зинченко⁵,
Д.А. Кудлай^{6,7}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

⁴ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток

⁵ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁷ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна,
д-р мед. наук, начальник Управления
научными исследованиями
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, 2
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Достаточно высокую смертность при COVID-19 можно объяснить развитием гипервоспалительного синдрома, характеризующегося цитокиновым штормом и обширным тромбообразованием. Основным направлением по предотвращению развития гипервоспалительного синдрома и по снижению летальности от COVID-19 является иммунная терапия, однако данные об эффективности и критериях назначения иммунных препаратов весьма разнородны. Целью данного обзора является анализ результатов клинических исследований по применению различных видов иммунной терапии при COVID-19 и возможных критериев ее назначения. Анализ литературных данных показал, что из существующих вариантов иммунной терапии наиболее эффективными оказались моноклональные антитела к IL-6, а также использование плазмы доноров на ранних этапах лечения. Ингибиторы янус-киназы, внутривенный иммуноглобулин способствовали улучшению клинического состояния пациентов, однако не влияли на уровень смертности. Авторами статьи был проведен анализ возможных маркеров предикторов развития цитокинового шторма. Наибольшую информативность и доступность в клинической практике на данный момент показали повышение количества нейтрофилов $> 11 \times 10^3/\text{мл}$, снижение количества лимфоцитов $> 1000 \times 10^3/\text{мл}$, повышение уровня IL-6 $> 24 \text{ пг/мл}$, лактатдегидрогеназы $> 300 \text{ МЕ/л}$, Д-димера $> 1000 \text{ нг/мл}$ и С-реактивного белка $> 10 \text{ мг/дл}$.

Ключевые слова: COVID-19, иммунная терапия, эффективность, цитокиновый шторм, маркеры

Малкова А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 158–168. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-158-168

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 01.07.2021

Accepted 02.08.2021

Immunotherapy in the Treatment of COVID-19

A.M. Malkova¹, A.A. Starshinova², I.V. Kudryavtsev^{3,4}, I.F. Dovgalyuk⁵, Yu.S. Zinchenko⁵, D.A. Kudlay^{6,7}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

²Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

³Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

⁴Far Eastern Federal University, Vladivostok

⁵Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

⁷National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Correspondence:

Anna A. Starshinova,
dr. med. sci., Head of the Research
Department, Almazov National
Medical Research Centre
Address: 2 Akkuratov St.,
197341 St. Petersburg, Russia
E-mail: starshinova_777@mail.ru

The high mortality rate in COVID-19 can be explained by the development of a hyperinflammatory syndrome, characterized by a cytokine storm and extensive thrombus formation. The main direction for preventing the development of hyperinflammatory syndrome and reducing mortality from COVID-19 is immune therapy, however, the data on the efficacy and criteria for prescribing immune drugs is very heterogeneous. The purpose of this review is to analyze the results of clinical trials on the use of various types of immune therapy and possible criteria for its prescription. Analysis of literature data showed that the most effective among the existing variants of immune therapy were monoclonal antibodies to IL-6, the use of donor plasma in the early stages of treatment. Janus kinase inhibitors, intravenous immunoglobulin improved the clinical characteristics of patients, but did not affect the mortality rate. An analysis of possible predictor-markers of the development of a cytokine storm revealed an increase in the number of neutrophils $> 11 \times 10^3/\text{ml}$, a decrease in the number of lymphocytes $> 1000 \times 10^3/\text{ml}$, an increase in the level of IL-6 $> 24 \text{ pg/ml}$, LDH $> 300 \text{ IU/L}$, D-dimer $> 1000 \text{ ng/ml}$, and CRP $> 10 \text{ mg/dL}$ as the most informative and accessible in clinical practice at the moment.

Key words: COVID-19, immune therapy, efficacy, cytokine storm, markers

Malkova A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 158–168.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-158-168

В декабре 2019 г. новый коронавирус (2019-nCoV; COVID-19) был впервые идентифицирован у человека, и вскоре Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии, которая продолжается и в настоящее время [1, 2].

Ранее в исследованиях было доказано проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) в носовом эпителии, слизистой оболочке нижних дыхательных путей и легких с последующим прохождением нуклеокапсида и высвобождением вирусного генома, что запускает репликацию вируса и виремии, к которой впоследствии присоединяются дисрегуляция иммунного ответа и гипервоспаление [3].

Иммунотерапия (ИТ) – это эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения при вирусных инфекциях. Ранее он уже продемонстрировал свою эффективность при борьбе с SARS-CoV и MERS-CoV. К основным методам ИТ можно отнести вакцины, моноклональные антитела и плазмаферез [4–7].

Этиологического лечения COVID-19 на данный момент не разработано, а стандартная терапия основана на патогенезе заболевания [8]. Существующая терапия направлена на ингибирование репликации вируса, его связывание с ACE2 и предотвращение сосудистых и иммунных осложнений, однако до сих пор уровень смертности среди пациентов остается относительно высоким и составляет около 2%, заметно увеличиваясь с возрастом больных [9]. Причинами жизнеугрожающих состояний могут быть развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что наблюдается у 5% пациентов, нарушения сердечно-сосудистой системы, реакции системного воспаления. За счет нарушений в регуляции сердечно-сосудистой системы, обширного тромбообразования происходит ухудшение вентиляции, перфузии, нарушение регуляции сосудов в ответ на гипоксию. На поздних стадиях ОРДС нарушение микроциркуляции может наблюдаться в почках, головном мозге и других жизненно важных органах [10]. Массивное поражение тканей, нарушение процессов восстановления приводят к развитию фиброобразования, что усугубляет течение заболевания [11].

Развитие иммуноопосредованных осложнений обусловлено как особенностями самого вируса, так и характеристикой иммунной системы человека [12]. Подавление действия провоспалительных механизмов способствует репликации вируса и приводит к усиленному пироптозу – воспалительной форме запрограммированной гибели клеток, которая обычно наблюдается при цитопатических вирусных инфекциях [13]. Также наблюдается увеличенный выпуск

продуктов пироптоза, которые могут в дальнейшем вызвать aberrантные воспалительные реакции [14, 15]. Появление антигенов умерших клеток вируса стимулирует иммунную систему к выработке большого количества провоспалительных факторов. Происходит активация альвеолярных макрофагов, каскада комплемента по лектиновому пути, локально образуются иммунные комплексы, усиливающие провоспалительные процессы. Активация системы комплемента ведет к повреждению эндотелия, а также индуцирует лейкоциты через компоненты C3a и C5a к выработке провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и IFN- γ [16].

Значительно возрастает концентрация IL-6, вырабатываемого моноцитами, макрофагами, дендритными клетками [17]. IL-6 по цис-механизму связывается с рецептором IL-6, экспрессируемым в основном на иммунных клетках, и по транс-механизму с растворимой формой рецептора IL-6, образуя комплекс, который может воздействовать на все клетки, не экспрессирующие мембранный рецептор IL-6, в том числе и на эндотелиоциты [18]. Такая массивная активация вызывает цитокиновый шторм, характеризующийся выработкой сосудистого фактора роста (VEGF), белка моноцитарной хемоаттракции-1 (MCP-1), IL-8 и дополнительно IL-6. Развиваются вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром активации макрофагов), гипервоспалительный синдром, характеризуемый выбросом цитокинов, цитопенией, мультиорганным повреждением. Помимо высокого уровня цитокинов у пациентов наблюдается повышение уровня ферритина [19]. Снижение экспрессии Е-кадгерина на эндотелиоцитах способствует повышению проницаемости сосудов, что ведет к снижению артериального давления и легочной дисфункции [20].

Развитию обширного тромбообразования способствует как прямое повреждение вирусом эндотелиоцитов, так и последствия гипервоспаления [16]. Одним из механизмов повреждения сосудов является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) [21]. Образование NET и высокий уровень цитокинов IL-6 и IL-17A способствуют воспалению стенок сосудов, образованию тромбов, что ведет к сердечно-сосудистым осложнениям [22, 23]. Основным направлением по предотвращению развития гипервоспалительного синдрома и снижению летальности от COVID-19 является ИТ, однако данные об эффективности и критериях назначения иммунных препаратов весьма разнородны.

Целью данного обзора является анализ результатов клинических исследований по применению различных видов ИТ и возможных критериев ее назначения.

Иммунная терапия

Согласно данным CDC (COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019) [24], к иммуномодулирующим препаратам, применяемым для лечения коронавирусной инфекции, можно отнести моноклональные антитела к цитокинам и их рецепторам, ингибиторы киназ, интерфероны, колхицин, глюкокортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин (IVIg), а также полипептидный гормон для созревания Т-лимфоцитов [25]. Несмотря на патогенетически обоснованный подход применения этих методов терапии и большое количество опубликованных данных, остается не до конца ясным их влияние на выраженность клинических проявлений, прогноз течения заболевания и смертность.

Моноклональные антитела, блокирующие цитокины и их рецепторы

SARS-CoV-2 вызывает слабый интерфероновый ответ I, II и III типов и сильную активацию пути IL-1 β /IL-6 [26]. В легких при заражении альвеолярных эпителиальных клеток типа II активируется инфламмосома, которая индуцирует продукцию IL-1 β [27]. IL-1 β усиливает воспалительный ответ, индуцируя секрецию IL-6 эндотелиальными клетками и клетками гладких мышц сосудов, которые в свою очередь могут активировать широкий спектр типов клеток [28]. Таким образом, согласно патогенезу гипервоспаления при COVID-19 основными участниками являются IL-1 β и IL-6, в связи с чем фокус клинических исследований был направлен на изучение препаратов, блокирующих сигнальные пути данных молекул [29].

В *таблице 1* представлены результаты 15 различных исследований применения препаратов, блокирующих сигнальные пути IL-1 β и IL-6 у пациентов с коронавирусной инфекцией разной степени тяжести.

Как видно из приведенных исследований, применение данных препаратов оказывало благоприятный эффект на снижение выраженности заболевания, однако в большинстве случаев итоговые показатели (выживаемость/смертность) оказывались схожими с контрольной группой. Можно предположить, что применение ингибиторов цитокинов наиболее целесообразно у пациентов с тяжелой степенью заболевания, показателями гипервоспаления, когда еще не наблюдается полиорганное поражение и не нужна механическая вентиляционная поддержка.

К подобным выводам пришли и другие исследователи. Было описано, что тоцилизумаб быстро снижает лихорадку, уменьшает системное воспаление в течение 5–7 дней и ассоциируется с улучшенными показателями оксигенации в течение 48–72 ч и снижением риска интубации или смертности [31, 43–45].

Анализ клинических исследований (RCT-TCZ-COVID-19, CORIMUNO-19-TOCI-1, BACC Bay Tocilizumab, STOP-COVID) показал, что раннее начало приема тоцилизумаба может снизить смертность [46, 47].

Ингибиторы янус-киназы

Ингибиторы янус-киназы (JAK) препятствуют фосфорилированию сигнального преобразователя и активатора транскрипции белков, участвующих в активации иммунной системы и развитии воспаления (например, клеточный ответ на провоспалительные цитокины, такие как IL-6) [48]. В рамках дополнительного лечения при коронавирусной инфекции на данный момент в клинических исследованиях изучаются барицитиниб, ингибитор JAK1 и JAK2, и тирозинкиназа Брутона (BTK), сигнальная молекула рецептора В-клеточного антигена [49]. Данные 4 изученных исследований представлены в *таблице 2*.

Согласно анализу приведенных выше исследований, применение янус-ингибиторов ассоциировано с клиническим улучшением, однако снижения смертности относительно групп контроля достигнуто не было. Стоит отметить, что большинство результатов было получено на маленьких выборках пациентов с различной степенью тяжести заболевания, а значит, для более точных результатов необходимы дополнительные двойные контролируемые исследования с более строгими критериями включения, большим числом пациентов и наличием групп сравнения.

Внутривенный иммуноглобулин IgG

IVIg – это набор IgG от тысяч здоровых доноров, перенесших то или иное заболевание [54–56]. 27 марта 2020 г. клиническая справочная группа отделения иммунологии и аллергии опубликовала специальное руководство NHS, в котором IVIg рекомендован для лечения пациентов с инфекцией COVID-19 [57]. На данный момент существует несколько клинических исследований по изучению эффективности IVIg у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (NCT0461426 в Китае, IRCT 20200409047007N1 в Иране), согласно которым при введении IVIg наблюдается улучшение клинических параметров [57–60].

В *таблице 3* представлена информация о проведенных клинических исследованиях применения IVIg.

Полученные данные недостаточны для формирования точных выводов, однако можно отметить, что применение IVIg именно на ранних этапах заболевания ассоциировано с улучшением клинических показателей пациентов и прогнозом заболевания.

Плазма

Плазма выздоравливающих представляет собой плазму пациента, пережившего инфекцию и развившего гуморальный иммунитет против патогена, а

Таблица 1

Эффективность препаратов моноклональных антител, блокирующих цитокины и их рецепторы

Table 1

The effectiveness of monoclonal antibodies that target inflammatory cytokines and their receptors

№	Автор, год Author, year	Препарат Medicine	Характеристика пациентов и лечение Patient characteristics and treatment	Результаты Results
1	G. Cavalli и соавт., 2020 [30]	Анакинра (блок IL-1 β R) Anakinra (IL-1 β R blocking agent)	Среднетяжелое–тяжелое течение Стандартная терапия + анакинра ($n = 29$) против стандартной терапии Moderate or severe disease Standard treatment + anakinra vs standard treatment	Выживаемость 21 день: 90,0% против 56,0% ($p = 0,009$) Survival at 21 days: 90.0% vs 56.0% ($p = 0.009$)
2	E. Pontali и соавт., 2020 [31]		Среднетяжелое–тяжелое течение ($n = 5$) Moderate or severe disease ($n = 5$)	Клиническое улучшение Clinical improvement
3	C. Ucciferri и соавт., 2020 [32]	Канакинумаб (блок IL-1 β) Canakinumab (IL-1 β blocking agent)	Среднетяжелое–тяжелое течение ($n = 10$) Moderate or severe disease ($n = 10$)	Клиническое улучшение Clinical improvement
4	X. Xu и соавт., 2020 [33]		Тяжелое и крайне тяжелое течение ($n = 21$) Severe or critical disease ($n = 21$)	Клиническое улучшение в первые 5 дней Clinical improvement within the first 5 days
5	R. Malekzadeh и соавт., 2020 [34]		Тяжелое и крайне тяжелое течение ($n = 126$) Severe or critical disease ($n = 126$)	Смертность 23,8% Mortality rate: 23.8%
6	J.H. Stone и соавт., 2020 [35]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб ($n = 161$) против стандартной терапии ($n = 81$) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab ($n = 161$) vs standard treatment ($n = 81$)	Смертность спустя 28 дней: 10,6% против 12,5% 28-day mortality rate: 10.6% vs 12.5%
7	R. Alattar и соавт., 2020 [36]		Тяжелое течение ($n = 25$) Severe disease ($n = 25$)	Смертность 12,0% Mortality rate: 12.0%
8	A. Tsai и соавт., 2020 [37]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб ($n = 66$) против стандартной терапии ($n = 66$) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab ($n = 66$) vs standard treatment ($n = 66$)	Смертность 27,3% против 27,3% Mortality rate: 27.3% vs 27.3%
9	T. Klopfenstein и соавт., 2020 [38]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб ($n = 20$) против стандартной терапии ($n = 25$) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab ($n = 20$) vs standard treatment ($n = 25$)	Смертность 72% против 25% ($p = 0,002$) Mortality rate: 72% vs 25% ($p = 0.002$)
10	P. Toniati и соавт., 2020 [39]	Тоцилизумаб (блок IL-6) Tocilizumab (IL-6 blocking agent)	Тяжелое течение ($n = 100$) Severe disease ($n = 100$)	Смертность на 10-й день 20%, клинические улучшения у 77% 10-day mortality rate: 20%, clinical improvement in 77%
11	G. Guaraldi и соавт., 2020 [40]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб ($n = 179$) против стандартной терапии ($n = 365$) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab ($n = 179$) vs standard treatment ($n = 365$)	Смертность 7% против 20% ($p < 0,0001$) Mortality rate: 7% vs 20% ($p = 0.0001$)
12	N. Potere и соавт., 2020 [41]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб ($n = 40$) против стандартной терапии ($n = 40$) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab ($n = 40$) vs standard treatment ($n = 40$)	Смертность 5% против 27,5% ($p = 0,006$) Mortality rate: 5% vs 27.5% ($p = 0.006$)
13	G. Rojas-Marte и соавт., 2020 [42]		- Тяжелое–крайне тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб ($n = 96$) против стандартной терапии ($n = 97$) - Severe – critical disease - Standard treatment + tocilizumab ($n = 96$) vs standard treatment ($n = 97$)	Смертность 52% против 62% ($p = 0,09$). Смертность при исключении из анализа интубированных пациентов 6% против 27% ($p = 0,024$) Mortality rate: 52% vs 62% ($p = 0.09$). Mortality rate (excluding intubated patients from the analysis): 6% vs 27% ($p = 0.024$)
14	M. Colaneri и соавт., 2020 [43]		- Стандартная терапия + тоцилизумаб ($n = 21$) против стандартной терапии ($n = 91$) - Standard treatment + tocilizumab ($n = 21$) vs standard treatment ($n = 91$)	Смертность 24% против 21% Mortality rate: 24% vs 21%
15	N.Y. Tarrytown, 2020 [44]	Сарилумаб (блок IL-6R) Sarilumab (IL-6R blocking agent)	- Тяжелое–крайне тяжелое течение - Стандартная терапия + сарилумаб 200 мг/400 мг ($n = 281$) против стандартной терапии ($n = 77$) - Severe–critical disease - Standard treatment + sarilumab 200 mg/400 mg ($n = 281$) vs standard treatment ($n = 77$)	Смертность 23% против 36% против 27% Mortality rate: 23% vs 36% vs 27%

Таблица 2
Эффективность препаратов ингибиторов JAK

Table 2
Efficacy of Janus kinase inhibitors treatment

№	Автор, год Author, year	Препарат Medicine	Характеристика пациентов и лечение Patient characteristics and treatment	Результаты Results
1	F. Cantini и соавт., 2020 [50]	Барицитиниб (блок JAK-k) Baricitinib (JAK-k blocking agent)	- Среднетяжелое–тяжелое течение - Стандартная терапия + барицитиниб (n = 24) против стандартной терапии (n = 24) - Moderate or severe disease - Standard treatment + baricitinib (n = 24) vs standard treatment (n = 24)	Эффективность 58% против 8% Efficacy: 58% vs 8%
2	A.C. Kalil и соавт., 2020 [51]		- Среднетяжелое–тяжелое течение - Стандартная терапия + барицитиниб (n = 515) против стандартной терапии (n = 518) - Moderate or severe disease - Standard treatment + baricitinib (n = 515) vs standard treatment (n = 518)	Смертность 5,1% против 7,8% Mortality rate: 5.1% vs 7.8%
3	Y. Cao и соавт., 2020 [52]	Руксолитиниб (блок JAK-k) Ruxolitinib (JAK-k blocking agent)	Тяжелое течение - Стандартная терапия + руксолитиниб (n = 20) против стандартной терапии (n = 21) - Severe disease - Standard treatment + ruxolitinib (n = 20) vs standard treatment (n = 21)	Клиническое улучшение Clinical improvement
4	M. Roschewski и соавт., 2020 [53]	Акалабрутиниб (ингибиторы ВТК) Acalabrutinib (Bruton Tyrosine Kinase inhibitors)	- Тяжелое течение - Стандартная терапия + акалабрутиниб (n = 19) - Severe disease - Standard treatment + acalabrutinib (n = 19)	Клиническое улучшение Clinical improvement

Таблица 3
Эффективность применения IgG

Table 3
The effectiveness of IgG

№	Автор, год Author, year	Характеристика пациентов и лечение Patient characteristics and treatment	Результаты Results
1	Z.-G. Zhou и соавт., 2020 [61]	Среднетяжелое–тяжелое течение (n = 10) Moderate or severe disease (n = 10)	Эффективное купирование клинической симптоматики Effective in resolving clinical symptoms
2	Z. Shao и соавт., 2020 [62]	Крайне тяжелое течение - Стандартная терапия + IVIG (n = 174) против стандартной терапии (n = 151) Critical disease - Standard treatment + IVIG (n = 174) vs standard treatment (n = 151)	Смертность на 28-й день: 13% против 13%, на 60-й день: 19% против 15% 28-day mortality rate: 13% vs 13%, 60-day mortality rate: 19% vs 15%
3	Y. Xie и соавт., 2020 [60]	Крайне тяжелое течение (n = 58) Critical disease (n = 58)	Улучшение прогноза даже у критичных пациентов The improvement of the prognosis even in critically ill patients

значит, в ней содержатся нейтрализующие антитела, специфичные к инфекционному агенту. Переливание плазмы способно нейтрализовать патоген и в конечном итоге привести к его эрадикации из кровотока [63]. Плазма выздоравливающих вызвала большой энтузиазм в первые дни пандемии COVID-19 из-за правдоподобного механизма действия, ее длительной истории использования для лечения других инфекционных заболеваний и быстрой доступности от добровольных доноров [64].

В таблице 4 представлена информация о проведенных клинических исследованиях по изучению эффективности при COVID-19 плазмы выздоравливающих.

Анализ исследований по изучению эффективности применения плазмы показал неоднозначные результаты. Можно предположить, что наибольшая эффективность описанной терапии наблюдается при раннем применении плазмы (до 72 ч) у пациентов с

тяжелой степенью заболевания. Отсутствие эффективности от терапии с применением плазмы было отмечено в обзоре E.B. Pathak [64].

Возможно, противоречивые результаты могут быть объяснены отсутствием стандартов и методов скрининга донорской плазмы на наличие связывающих и нейтрализующих антител к SARS-CoV-2, из-за чего при исследованиях могла применяться плазма с низким уровнем антител [72].

Полипептидный гормон для созревания Т-лимфоцитов

Одним из наименее изученных направлений является применение иммуномодуляторов, таких как тимозин, полипептидный гормон для созревания Т-клеток. На данный момент проводятся 2 клинических исследования (ChiCTR2000029541, ChiCTR2000029806) по применению тимозина в комплексе со стандартной терапией [74].

Таблица 4
Эффективность применения плазмы доноров

Table 4
The effectiveness of convalescent plasma therapy

№	Автор, год Author, year	Характеристика пациентов и лечение Patient characteristics and treatment	Результаты Results
1	V.A. Simonovich и соавт., 2021 [65]	- Тяжелое течение - Плазма ($n = 228$) против плацебо ($n = 105$) - Severe disease - Plasma ($n = 228$) vs placebo ($n = 105$)	Смертность 11% против 11% Mortality: 11% vs 11%
2	R. Libster и соавт., 2021 [66]	- Легкое течение, пожилые пациенты - Плазма ($n = 80$) против плацебо ($n = 80$) - Mild disease, older adult patients - Plasma ($n = 80$) vs placebo ($n = 80$)	Нет статистического различия No statistical difference
3	E. Salazar и соавт., 2020 [67]	- Тяжелое-крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 136$) против плацебо ($n = 251$) - Severely or critically ill patients - Plasma ($n = 136$) vs placebo ($n = 251$)	Снижение смертности ($p = 0,047$) Reduction in mortality rate ($p = 0.047$)
4	F. Khamis и соавт., 2020 [68]	- Крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 11$) против плацебо ($n = 20$) - Critically ill patients - Plasma ($n = 11$) vs placebo ($n = 20$)	Смертность на 28-й день: 0% против 35% 28-day mortality: 0% vs 35%
5	L. Li и соавт., 2020 [69]	- Тяжелое-крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 52$) против плацебо ($n = 51$) - Severe or life-threatening disease - Plasma ($n = 52$) vs placebo ($n = 51$)	Смертность 15% против 24% Mortality: 15% vs 24%
6	A. Gharbharan и соавт., 2020 [70]	Плазма ($n = 43$) против плацебо ($n = 43$) Plasma ($n = 43$) vs placebo ($n = 43$)	Смертность 14% против 26% Mortality: 14% vs 26%
7	A. Agarwal и соавт., 2020 [71]	- Среднетяжелое течение - Плазма ($n = 235$) против плацебо ($n = 229$) - Moderate disease - Plasma ($n = 235$) vs placebo ($n = 229$)	Смертность 15% против 14% Mortality: 15% vs 14%
8	M.J. Joyner и соавт., 2020 [72]	- Тяжелое и крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 35$) против плацебо ($n = 322$) - Severe or life-threatening disease - Plasma ($n = 35$) vs placebo ($n = 322$)	Смертность на 30-й день: 22% против 27% 30-day mortality: 22% vs 27%
9	S.T.H. Liu, 2020 [73]	- Тяжелое и крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 39$) против плацебо ($n = 156$) - Severe or life-threatening disease - Plasma ($n = 39$) vs placebo ($n = 156$)	Смертность 13% против 24% Mortality: 13% vs 24%

Маркеры цитокинового шторма

Согласно полученным результатам, назначение ИТ может быть эффективно на ранних этапах цитокинового шторма, а значит, очень важно определить предикторные факторы, которые позволят выявлять группы повышенного риска. Среди них можно выделить клеточные маркеры, биохимические и иммунологические показатели.

Увеличение уровня нейтрофилов является одним из важнейших признаков воспалительного процесса при COVID-19 [75, 76]. Так, повышение уровня этих клеток в совокупности с некоторыми другими рутинными клиническими тестами уже на ранних этапах развития инфекции позволяет отличить больных в критическом состоянии от пациентов с тяжелым течением заболевания [77].

Один из потенциальных маркеров COVID-19 – появление в периферической крови больных со средним и тяжелым течением заболевания незрелых форм нейтрофилов с фенотипом $CD16_{low}CD11b_{hi}$, тогда как у условно здоровых добровольцев и пациентов с легкой формой заболевания этих клеток не обнаруживалось [78]. В рамках общего пула лейкоцитов периферической крови у больных COVID-19 отмечалось снижение Т-лимфоцитов по мере увеличения тяжести заболевания, тогда как повышение доли этих клеток могло рассматриваться в каче-

стве благоприятного признака [77–79]. Более того, содержание Т-лимфоцитов в периферической крови находилось в обратной зависимости от концентраций IL-6 и IL-10, уровень которых при инфицировании SARS-CoV-2 возрастал по мере увеличения тяжести течения заболевания [81].

Содержание В-клеток у пациентов с COVID-19 в периферической крови было снижено относительно контрольных показателей [78]. Данное снижение было особенно заметно у тяжелых больных по сравнению с пациентами с легкой и средней степенью заболевания. В рамках другого исследования была показана важность анализа соотношений нейтрофилы/ $CD3^+CD8^+$ и нейтрофилы/лимфоциты как прогностических факторов тяжелой формы течения COVID-19 при достижении значений более 21,9 и более 5,0 соответственно [79]. Кроме того, была обнаружена зависимость между значением соотношения нейтрофилы/лимфоциты и тяжестью течения COVID-19, выраженной в баллах по шкале APACHE III [82].

Было показано, что у пациентов с COVID-19 при повышении уровня нейтрофилов, увеличении соотношения нейтрофилы/лимфоциты на фоне пониженного числа лимфоцитов, эозинофилов и тромбоцитов чаще всего отмечалось тяжелое/критическое и фатальное состояние [83]. При этом, если

во время госпитализации у пациентов с тяжелой формой COVID-19 отмечался стабильно высокий уровень содержания нейтрофилов или наблюдались тенденции к его росту, а также увеличению сывороточных концентраций IL-6, прокальцитонина, Д-димера и С-реактивного белка (СРБ), это рассматривалось в качестве неблагоприятного прогноза из-за ухудшения состояния больных. Кроме того, результаты приведенного исследования указывали на тот факт, что прогрессирующее увеличение концентрации циркулирующих нейтрофилов и базофилов в периферической крови, а также приросты по уровню IL-6 были связаны с летальным исходом.

В одной из первых работ, посвященных цитокиновому шторму у пациентов с COVID-19, было показано, что в периферической крови больных возрастал уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов [84]. Но уже в рамках данной работы была продемонстрирована значимость некоторых цитокинов для дифференциальной диагностики и прогноза состояния пациентов. Так, у больных, которые нуждались в интенсивной терапии, в периферической крови были повышены IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP-10, MCP-1, MIP-1A и TNF- α при сравнении с пациентами, которые в интенсивной терапии не нуждались. В дальнейшем данный перечень цитокинов и хемокинов был расширен за счет IL-1RA, IL-6, M-CSF, HGF, IP-10, MCP-3, MIP-1 α и MIG, концентрации которых повышались у больных с тяжелым течением COVID-19 и в критических состояниях [85]. L.Y.C. Chen и соавт. показали высокую предиктивную значимость повышения уровня IL-6 более 80 пг/мл как маркера-предиктора дыхательной недостаточности и летального исхода [86]. Более того, уровни IP-10, MCP-3 и IL-1RA были значительно выше у пациентов с тяжелым течением заболевания, а также тесно связаны с оценкой PaO₂/FaO₂ и баллами по шкале Мюррея, характеризующими степень поражения легких. Отдельно следует подчеркнуть тот факт, что из всех исследованных хемокинов наиболее перспективным маркером для оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19 является IP-10, уровень которого возрастал по мере увеличения тяжести заболевания [87]. Сходная динамика была отмечена авторами и для уровней IL-6 и IL-10, концентрация которых была максимальной в случае пациентов с тяжелым течением заболевания. Таким образом, по мнению авторов, при выявлении пациентов с тяжелой формой COVID-19 необходимо наличие триады из IP-10, IL-6 и IL-10. При помощи оценки в сыворотке крови концентраций IP-10, MCP-3 и IL-1RA был разработан подход к прогнозированию развития ОРДС у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19 [88]. Более того, уровень этих цитокинов в сыворотке крови коррелировал с баллами по шкале Мюррея.

Итальянские исследователи показали, что как минимум 4 сывороточных фактора – растворимый ST2, sTNFRSF1A, IL-10 и IL-15 – могут применяться для раннего предупреждения о возможном исходе заболевания, так как у погибших пациентов концентрация данных молекул была стабильно на высоком уровне при сравнении с выздоровевшими [89].

P. Sabaka и соавт. выявили диагностически значимый уровень IL-6 > 24 пг/мл, с помощью которого с чувствительностью 100% и специфичностью 88,9% можно предсказать развитие гипоксемии [90], аналогичные результаты были получены при анализе предиктивной значимости цитокина относительно развития гипервоспалительного синдрома и тяжести заболевания [91].

Некоторыми исследователями были предприняты попытки создать диагностические индексы для определения пациентов, относящихся к высокому риску развития цитокинового шторма, для своевременного назначения ИТ.

Так, R. Caricchio и соавт. выявили референтные уровни биологических маркеров-предикторов цитокинового шторма и классифицировали их по 3 категориям – показатели воспаления, разрушения клеток и преренального электролитного дисбаланса (таблица 5) [92]. Согласно их алгоритму, данные маркеры необходимо определить в первые 7 дней госпитализации.

S. Cappanera и соавт. предложил алгоритм по выявлению пациентов с высоким риском развития гипервоспалительного синдрома, основанный на количестве лимфоцитов, определении уровня ЛДГ, Д-димера, ферритина и СРБ (рисунок) [93].

Рисунок

Алгоритм диагностики цитокинового шторма, согласно S. Cappanera и соавт.

Figure
Diagnosis of cytokine storm according to S. Cappanera et al.

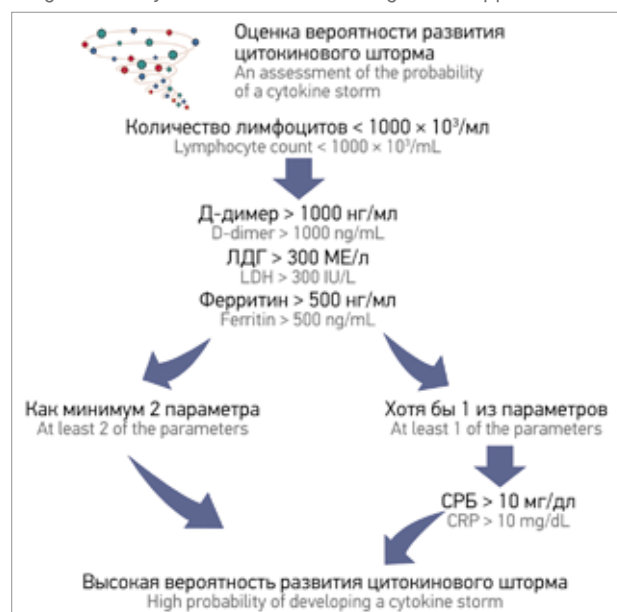


Таблица 5

Маркеры-предикторы цитокинового шторма, согласно исследованию R. Caricchio и соавт.

Table 5

Cytokine storm predictor markers according to research by R. Caricchio et al.

Маркеры воспаления Inflammation markers	Маркеры разрушения клеток Cell disruption markers	Маркеры преренального электролитного дисбаланса Prerenal electrolyte imbalance markers
Снижение относительного уровня лактоферрина < 10,2% Decreased relative lactoferrin level < 10.2%	Повышение аланинаминотрансферазы > 60 Ед/л Increased level of alanine aminotransferase > 60 U/L	Снижение анионов крови < 6,8 ммоль/л Decreased anion concentration < 6.8 mmol/L
	Повышение аспартатаминотрансферазы > 87 Ед/л Increased level of aspartate aminotransferase > 87 U/L	Повышение хлоридов > 106 ммоль/л Increased levels of chloride > 106 mmol/L
Повышение абсолютного числа нейтрофилов > $11,4 \times 10^3$ /мл Increased absolute neutrophil count > $11,4 \times 10^3$ /mL	Повышение Д-димера > 4930 нг/мл Increased D-dimer levels > 4930 ng/mL	Повышение уровня калия > 4,9 ммоль/л Increased level of potassium > 4.9 mmol/L
Снижение уровня сывороточного альбумина < 2,87 мг/мл Decreased level of serum albumin < 2.87 mg/mL	Повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 416 Ед/л Increased lactate dehydrogenase (LDH) > 416 U/L	Соотношение азота мочевины крови и креатинина > 29 The blood urea nitrogen/cre-atinine ratio > 29
	Повышение тропонина I > 1,09 нг/мл Increased level of troponin I > 1.09 ng/mL	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что окончательно судить об эффективности ИТ у пациентов с COVID-19 на сегодняшний день невозможно. Однако некоторые препараты показали клиническое улучшение, снижение смертности у пациентов с тяжелым и критическим течением заболевания. Наиболее эффективными оказались моноклональные антитела к IL-6 и использование плазмы доноров. Ингибиторы JAK, введение IVIG способствовали улучшению клинического состояния пациентов, однако не влияли на уровень смертности. Важно отметить, что наибольшая эффективность была получена при раннем назначении данной терапии, что указывает на необходимость определения предиктивных факторов тяжелого течения с развитием цитокинового шторма для потенциального использования такой терапии на амбулаторном этапе, особенно у группы риска. Наибольшую информативность и доступность в клинической практике на данный момент показали повышение количества нейтрофилов > 11×10^3 /мл, снижение

количества лимфоцитов > 1000×10^3 /мл, повышение уровня IL-6 > 24 пг/мл, ЛДГ > 300 МЕ/л, Д-димера > 1000 нг/мл и СРБ > 10 мг/дл, которые являются предикторами развития цитокинового шторма.

Однако необходимо дальнейшее изучение возможностей ИТ для лечения коронавирусной инфекции, а также сравнительный анализ эффективности каждого типа ИТ в зависимости от предиктивных факторов, степени тяжести заболевания, возраста, сопутствующих заболеваний, времени от начала возникновения симптомов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Malkova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3880-1781>

Starshinova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

Dovgalyuk I.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8383-8519>

Zinchenko Yu.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Литература

- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382 (8): 727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell* 2020; 181 (4): 894–904.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045
- Beigel J.H., Voell J., Kumar P., Raviprakash K., Wu H., Jiao J.A., et al. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18 (4): 410–8. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30002-1
- Ko J.H., Seok H., Cho S.Y., Ha Y.E., Baek J.Y., Kim S.H., et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: A single centre experience. *Antivir Ther* 2018; 23 (7): 617–22. DOI: 10.3851/IMP3243
- Cheng Y., Wong R., Soo Y.O.Y., Wong W.S., Lee C.K., Ng M.H.L., et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 (1): 44–6. DOI: 10.1007/s10096-004-1271-9

7. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор; 2020. 386 с.
8. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В. и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. Медицинский Альянс 2021; 9 (1): 43–51.
9. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
10. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H., Chua Y.Y., Goh S.L., Ng H.J. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol* 2020; 95 (7): E156–8. DOI: 10.1002/ajh.25822
11. Lei J., Li J., Li X., Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020; 295 (1): 18. DOI: 10.1148/radiol.2020020236
12. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic predictors of severe covid-19 Vaccines (Basel) 2021; 9 (3): 211. DOI: 10.3390/vaccines9030211
13. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005; 73 (4): 1907–16. DOI: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005
14. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M., et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 172 (9): 629–32. DOI: 10.7326/M20-0533
15. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. SSRN Electron J 2020. Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3527420>
16. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020; 22 (2): 95–7.
17. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [published online ahead of print Feb 12, 2020]. *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021832
18. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity* 2019; 50 (4): 1007–23. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
19. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490): 473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925
20. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016; 8 (8): 959–70. DOI: 10.2217/imt-2016-0020
21. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
22. Raucci F., Mansour A.A., Casillo G.M., Saviano A., Caso F., Scarpa R., et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102572. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102572
23. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
24. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
25. Amin-Jafari A., Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2020; 83: 106455. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106455
26. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., Uhl S., Hoagland D., Möller R., et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020; 181 (5): 1036–45.e9.
27. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol* 2019; 10: 50. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00050
28. Lopponow H., Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest* 1990; 85 (3): 731–8. DOI: 10.1172/JCI114498
29. Buckley L.F., Wohlford G.F., Ting C., Alahmed A., Van Tassell B.W., Abbate A., et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 2020; 2 (8): e0178. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000178
30. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (6): e325–31. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
31. Pontali E., Volpi S., Signori A., Antonucci G., Castellaneta M., Buzzi D., et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147 (4): 1217–25. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.024
32. Ucciferri C., Auricchio A., Di Nicola M., Potere N., Abbate A., Cipollone F., et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (8): e457–8. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
33. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., et al. 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
34. Malekzadeh R., Abedini A., Mohsenpour B., Sharifipour E., Ghasemian R., Javad-Mousavi S.A., et al. Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *Int Immunopharmacol* 2020; 89: 107102. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107102
35. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S., et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (24): 2333–44. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
36. Alattar R., Ibrahim T.B.N., Shaar S.H., Abdalla S.A., Shukri K., Daghfal J.N., et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020; 92: 2042–9.
37. Tsai A., Diawara O., Nahass R.G., Brunetti L. Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 19131. DOI: 10.1038/s41598-020-76187-y
38. Klopstein T., Zayet S., Lohse A., Balblanc J.C., Badie J., Royer P.Y., et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect* 2020; 50: 397–400.
39. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F., et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperin-

- flammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568
40. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., Milic J., Tonelli R., Menozzi M., et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (8): e474–84. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
 41. Potere N., Di Nisio M., Cibelli D., Scurti R., Frattari A., Porreca E., et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (2): 1–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218243
 42. Rojas-Marte G., Khalid M., Mukhtar O., Hashmi A.T., Waheed M.A., Ehrlich S., et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: A case-controlled study. *QJM* 2020; 113 (8): 546–50. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa206
 43. Colaneri M., Bogliolo L., Valsecchi P., Sacchi P., Zuccaro V., Brandolino F., et al. Tocilizumab for treatment of severe covid-19 patients: Preliminary results from smatteo covid19 registry (smacore). *Microorganisms* 2020; 8 (5): 695. DOI: 10.3390/microorganisms8050695
 44. Regeneron and Sanofi Provide Update on U.S. Phase 2/3 Adaptive-Designed Trial of Kevzara® (sarilumab) in Hospitalized COVID-19 Patients | Regeneron Pharmaceuticals Inc. [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-us-phase-23-adaptive>.
 45. Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Волčkova E.B., Крошкина И.Ю. Клинико-лабораторные и лучевые параметры, ассоциируемые с различными исходами новой коронавирусной инфекции (COVID-19) тяжелого течения с пневмонией у пациентов, получавших тоцилизумаб. *Медицинский Альянс* 2021; (1). Доступно по: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/707>. Ссылка активна на 10.08.2021.
 46. Sciascia S., Aprà F., Baffa A., Baldovino S., Boaro D., Boero R., et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (3): 529–32.
 47. Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., et al. Tocilizumab No “Silver Bullet” in Fight Against COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020.
 48. Babon J.J., Lucet I.S., Murphy J.M., Nicola N.A., Varghese L.N. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J* 2014; 462 (1): 1–13. DOI: 10.1042/BJ20140712
 49. Boussoik E., Montazeri Aliabadi H. “Do We Know Jack” About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. *Front Oncol* 2018; 8: 287. DOI: 10.3389/fonc.2018.00287
 50. 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
 51. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V., et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384 (9): 795–807. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994
 52. Cao Y., Wei J., Zou L., Jiang T., Wang G., Chen L., et al. 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
 53. Roschewski M., Lionakis M.S., Sharman J.P., Roswarski J., Goy A., Monticelli M.A., et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5 (48): eabd0110. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd0110
 54. Moradimajd P., Samaee H., Sedigh-Maroufi S., Kourosh-Aami M., Mohsenzadegan M. Administration of intravenous immunoglobulin in the treatment of COVID-19: A review of available evidence. *J Med Virol* 2021; 93: 2675–82. DOI: 10.1002/jmv.26727
 55. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against covid-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Molecular Sci* 2020; 21 (7): 2272. DOI: 10.3390/ijms21072272
 56. Samson M., Fraser W., Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus* 2019; 11 (10): e5849. DOI: 10.7759/cureus.5849
 57. Alhazzani W., Möller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E., et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48 (6): e440–69. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363
 58. Huang M., Yang Y., Shang F., Zheng Y., Zhao W., Luo L., et al. Early and Critical Care in Severe Patients with COVID-19 Infection in Jiangsu Province, China: A Descriptive Study. *SSRN Electron J* 2020; 360 (2): 120–8. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.038
 59. Cao W., Liu X., Bai T., Fan H., Hong K., Song H., et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7 (3): ofaa102. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102
 60. Xie Y., Cao S., Dong H., Li Q., Chen E., Zhang W., et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81 (2): 318–56. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
 61. Zhou Z.-G., Xie S.-M., Zhang J., Zheng F., Jiang D.-X., Li K.-Y., et al. Short-term moderate-dose corticosteroid plus immunoglobulin effectively reverses COVID-19 patients who have failed low-dose therapy. [Internet]. Preprints. 2020. Available from: www.preprints.org
 62. Shao Z., Feng Y., Zhong L., Xie Q., Lei M., Liu Z., et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunol* 2020; 9 (10): e1192. DOI: 10.1002/cti2.1192
 63. Marano G., Vaglio S., Pupella S., Facco G., Catalano L., Liumbruno G.M., et al. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 2016; 14 (2): 152–7. DOI: 10.2450/2015.0131-15
 64. Pathak E.B. Convalescent plasma is ineffective for covid-19. *BMJ* 2020; 371: m4072. DOI: 10.1136/bmj.m4072
 65. Simonovich V.A., Burgos Pratz L.D., Scibona P., Beruto M.V., Vallone M.G., Vázquez C., et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384 (7): 619–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
 66. Libster R., Pérez Marc G., Wappner D., Coviello S., Bianchi A., Braem V., et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021; 384 (7): 610–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2033700
 67. Salazar E., Christensen P.A., Graviss E.A., Nguyen D.T., Castillo B., Chen J., et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol* 2020; 190 (11): 2290–303. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001
 68. Khamis F., Al-Zakwani I., Al Hashmi S., Al Dowaihi S., Al Bahrani M., Pandak N., et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 214–8.

69. Li L., Zhang W., Hu Y., Tong X., Zheng S., Yang J., et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324 (5): 460–70. DOI: 10.1001/jama.2020.10044
70. Gharbharan A., Jordans C.C.E., Geurtsvankessel K.G., den Hollander G.J., Femke K.F.P.N., Mollema F.P.N., et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. [Preprint].
71. Agarwal A., Mukherjee A., Kumar G., Chatterjee P., Bhatnagar T., Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020; 371: m3939. DOI: 10.1136/bmj.m3939
72. Joyner M.J., Senefeld J.W., Klassen S.A., Mills J.R., Johnson P.W., Theel E.S., et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* 2020; 2020.08.12.20169359. [Preprint]. DOI: 10.1101/2020.08.12.20169359
73. Liu S.T.H., Lin H.M., Baine I., Wainberg A., Gumprecht J.P., Rahman F., et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med* 2020; 26 (11): 1708–13. DOI: 10.1038/s41591-020-1088-9
74. Zhang Q., Wang Y., Qi C., Shen L., Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol* 2020; 92 (6): 540–5. DOI: 10.1002/jmv.25733
75. Sun Y., Dong Y., Wang L., Xie H., Li B., Chang C., et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun* 2020; 112: 102473. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102473
76. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., Marzio M.A.L., Agnoletti C., Bengolea A., et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955
77. Wang M., Zhu Q., Fu J., Liu L., Xiao M., Du Y. Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. *Infect Genet Evol* 2020; 85: 104511. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104511
78. Mann E.R., Menon M., Knight S.B., Konkel J.E., Jagger C., Shaw T.N., et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5 (51): eabd6197. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6197
79. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
80. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E., et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 2020; 369 (6508): eabc8511. DOI: 10.1126/science.abc8511
81. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11: 827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827
82. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R., et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5 (49): eabd7114. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd7114
83. Chen R., Sang L., Jiang M., Yang Z., Jia N., Fu W., et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 89–100. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.003
84. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
85. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv* 20029975 [Preprint]. 2020.
86. Chen L.Y.C., Hoiland R.L., Stukas S., Wellington C.L., Sekhon M.S. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J* 2020; 56 (4): 2003006. DOI: 10.1183/13993003.03006-2020
87. Laing A.G., Lorenc A., del Molino del Barrio I., Das A., Fish M., Monin L., et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med* 2020; 26 (10): 1623–35. DOI: 10.1038/s41591-020-1038-6
88. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F., et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 119–27. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.027
89. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E., Fintzi J., Fink D.L., Almeida de Jesus A.A., et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight* 2021; 6 (1): e144455. DOI: 10.1172/jci.insight.144455
90. Sabaka P., Koščálová A., Straka I., Hodosy J., Lipták R., Kmotorková B., et al. Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of Covid-19: retrospective data analysis of patients from a long-term care facility during Covid-19 outbreak. *BMC Infect Dis* 2021; 21 (1): 1–8. DOI: 10.1186/s12879-021-05945-8
91. Sun H., Guo P., Zhang L., Wang F. Serum interleukin-6 concentrations and the severity of COVID-19 pneumonia: A retrospective study at a single center in Bengbu City, Anhui Province, China, in January and February 2020. *Med Sci Monit* 2020; 26: e926941. DOI: 10.12659/MSM.926941
92. Caricchio R., Gallucci M., Dass C., Zhang X., Gallucci S., Fleece D., et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
93. Cappanera S., Palumbo M., Kwan S.H., Priante G., Martella L.A., Saraca L.M., et al. When Does the Cytokine Storm Begin in COVID-19 Patients? A Quick Score to Recognize It. *J Clin Med* 2021; 10 (2): 297. DOI: 10.3390/jcm10020297