

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С COVID-19: АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Старшинова А. А.¹, Кушнарера Е. А.¹, Кудлай Д. А.²,
Довгалюк И. Ф.³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.05.2020
и принята к печати 21.06.2020.

Резюме

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции особую актуальность представляет получение сведений о клиническом течении, возможностях диагностики и особенно лечения больных с COVID-19. К маю 2020 года в мире вирусом SARS-CoV-2 было инфицировано более 4 млн человек, погибло более 300 000 пациентов. В этом обзоре представлены данные о клиническом течении, возможности диагностики и лечения больных с COVID-19.

Авторами был проведен анализ публикаций, представленных в отечественных и международных базах данных с декабря 2019 года по май 2020 года, посвященных новой коронавирусной инфекции. Согласно данным проведенного анализа, чаще всего у больных были описаны такие симптомы, как лихорадка, слабость, кашель, одышка, гастроэнтерологические проявления, снижение обоняния. Основными методами диагностики являются результаты клинического обследования, данные компьютерной томографии и молекулярно-генетических методов обследования. Лечение данной инфекции ограничено отсутствием этиологического лечения и необходимостью применения симптоматической терапии. Все представленные в исследованиях данные по лечению больных с COVID-19 обладают эффективностью, не превышающей 65 %, где лопинавир + ритонавир показали самые низкие показатели (20 %), а гидроксихлорин сульфат и тоцилизумаб — более высокие (45 и 65 % соответственно). Большая надежда возлагается на эффективность иммуносупрессивной терапии. При этом все методы лечения инфекции не снижают летальность, которая составляет 13–22 % независимо от применяемого лечения.

Ключевые слова: диагностика, клиническое течение, лечение, новая коронавирусная инфекция, противовирусная терапия, COVID-19, SARS-CoV-2.

Для цитирования: Старшинова А.А., Кушнарера Е.А., Кудлай Д.А. и др. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 30-37. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37

PROSPECTS FOR A COVID-19 TREATMENT: REVIEW

Starshinova A. A.¹, Kushnareva E. A.¹, Kudlay D. A.², Dovgalyuk I. F.³

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Corresponding author:

Starshinova Anna A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: starshinova_777@mail.ru

Received 24 May 2020; accepted 21 June 2020.

Abstract

In the context of the new coronavirus infection spreading it is particularly relevance to obtain information on the clinical course, diagnostic possibilities and features of the COVID-19 treatment. By May 2020 in the world more than 4 million people were infected by the SARS-CoV-2 virus and more than 300 thousand died. In this review data about the clinical course, diagnostic possibilities and treatment of patients with COVID-19 are present.

The authors analyzed publications presented in local and international databases from December 2019 to May 2020 on the new coronavirus infection. According to the analysis the most frequent symptoms described in literature were fever, weakness, cough, dyspnea, gastroenterological manifestation and smell dysfunction. The main methods of diagnostic are the results of clinical evaluation, computer tomography and molecular genetic methods of examination. The treatment of his infection is limited by the absence of etiological treatment and the need for symptomatic therapy. All data presented in COVID-19 treatment trials have efficacy not more than 65 %, among which lopinavir/ritonavir shows the lowest result (20 %), hydroxychloroquine and tocilizumab show better results (45 and 65 % respectively). Great hope rests on the effectiveness of immunosuppressive therapy. Moreover, all treating methods don't reduce mortality, which is 13–22 % regardless of the treatment type.

Key words: antiviral treatment, clinical course, COVID-19, diagnostic, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, treatment.

For citation: Starshinova AA, Kushnareva EA, Kudlay DA, et al. Prospects for a COVID-19 treatment: review. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 30-37. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37

Введение

Первые случаи заболевания новой коронавирусной инфекцией официально были зафиксированы в городе Ухань провинции Хубэй (КНР) в конце декабря 2019 года [1–3]. Распространение инфекции по всему миру к маю 2020 года, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), привело к инфицированию вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) более 4 млн человек и к смерти более 300 000 пациентов (<https://who.sprinklr.com/>). Согласно данным литературы, коронавирус человека OC43-OC43 (HCoV-OC43) чаще всего вызывает респираторные заболевания как у взрослых, так и у детей [4, 5]. С 2002 года возникновение атипичной пневмонии

связно с появлением вируса SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) [6].

В 2012 году в мире появился новый коронавирус MERS (MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, более агрессивный по своим свойствам по сравнению с коронавирусом человека HCoV-OC43 [7, 8].

В конце 2019 года распространение новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, привело к смерти заболевших лиц в 4–22 % случаев [9–14], что связано с тяжелыми проявлениями заболевания чаще всего у взрослых, в том числе имеющих сопутствующие патологии [14–16].

В настоящее время нет четкого представления о клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции, возможностях диагностики и лечения больных с COVID-19. Несмотря на быстрые темпы распространения и высокий процент летальности среди зараженных пациентов на отдельных территориях, на сегодняшний день нет противовирусных препаратов, доказавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях.

В настоящее время проводится активный поиск наиболее эффективных методов лечения больных с COVID-19. На портале ClinicalTrials.gov зарегистрировано более 800 клинических исследований, которые должны ответить на вопрос об эффективности и безопасности лечения новой коронавирусной инфекции.

Однако необходимость проведения терапии в условиях пандемии требует проведения анализа уже имеющихся в опубликованных исследованиях данных с целью назначения эффективного лечения. В настоящее время уже опубликованы результаты одноцентровых, ретроспективных и наблюдательных исследований, посвященных эффективности отдельных препаратов в лечении COVID-19.

Цель исследования: проведение анализа эффективности лечения больных COVID-19 по данным проведенных исследований.

Результаты анализа

Нами был проведен анализ данных, представленных в отечественных и международных базах данных и публикациях за период с декабря 2019 года по май 2020 года, с описанием результатов лечения больных с COVID-19 по данным научных нерандомизированных и рандомизированных исследований.

К наиболее изучаемым противовирусным препаратам сегодня относятся лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, ремдесивир и тоцилизумаб [17–19]. Исследования этих препаратов, завершённые и опубликованные к настоящему времени, представлены в таблице 1.

Также запущены клинические исследования, изучающие эффективность таких препаратов, как даунавир, данопревир, бевацизумаб, руксолитиниб, и ряд других лекарственных средств [24, 26, 27].

В одном из первых исследований для лечения больных с COVID-19 применялся комбинированный противовирусный препарат лопинавир/ритонавир, который широко используется в лечении ВИЧ-инфекции. В 2003 году во время вспышки тяжелой острой респираторной вирусной инфекции *in vitro* была продемонстрирована ингибирующая активность лопинавира против возбудителя SARS-

CoV [28]. В 2004 году в киническом исследовании, посвященном изучению применения лопинавира/ритонавира в комбинации с рибавирином, было описано снижение вирусной нагрузки и уменьшение неблагоприятных клинических исходов в сравнении с группой, получавшей только рибавирин [29].

В проведенном рандомизированном исследовании с изучением эффективности терапии с применением лопинавира/ритонавира у 99 пациентов с COVID-19, которые получали препараты в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, доказательства эффективности терапии с применением данных препаратов получены не были [9]. Однако было зафиксировано несколько меньшее количество летальных исходов в экспериментальной группе (19,2 против 25 %). Процент пациентов с выявляемой РНК SARS-CoV-2 был сопоставим в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения (28 дней). Однако другое исследование, где сравнивалась эффективность лопинавира/ритонавира в дозе 200/50 мг 2 раза в день и умифеновира гидрохлорида моногидрата в дозе 200 мг 3 раза в сутки, не показало высокой эффективности в лечении больных COVID-19 в группах сравнения, в том числе по сравнению с группой контроля (85,3 против 91,4 против 76,5 % соответственно) [34].

Gautret P, et al. на небольшой выборке пациентов сравнили эффективность терапии гидроксихлорохином сульфатом ($n = 20$) с контрольной группой ($n = 16$) [21]. Гидроксихлорохин широко применяется при лечении малярии и ряда ревматологических заболеваний. Основываясь на его противовоспалительных, иммуномодулирующих и противовирусных эффектах, данный препарат был предложен как возможный метод лечения COVID-19. На сегодняшний день гидроксихлорохин сульфат входит в отечественные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [30–32]. Среди пациентов, шестеро получали дополнительно азитромицин с целью предотвращения бактериальной суперинфекции. На 6 день после включения в исследование 70 % больных исследуемой группы были вирусологически негативны в сравнении с 12,5 % контрольной группы ($p = 0,001$). Также на 6-е сутки имелись различия между группами пациентов, получавших только гидроксихлорохин (57,1 %) и гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином (100 %) [21].

Позже та же группа ученых провела исследование 80 пациентов, получавших гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином [22]. На 8-е сутки у 93 % пациентов тест на вирусную нагрузку был отрицательным. Среди пациентов, выписанных за время проведения исследования ($n = 65$), среднее

Таблица 1. Результаты исследований с изучением эффективности препаратов для лечения COVID-19

№	ФИО автора и год публикации	Исследуемый препарат	Режим приема	Число пациентов/ группа контроля	Период наблюдения, дни (медиана)	Сравнение эффективности с группой контроля (%)
1	Cao B, et al., 2020 [9]	Лопинавир/ритонавир	400/100 мг 2 раза в сутки 14 дней	99 / контроль (n = 100)	28	19,2 против 25,0
2	Li Y, et al., 2020 [20]	Лопинавир/ритонавир против умифеновира гидрохлорида моногидрат	200/50 мг 2 раза в сутки 7–14 дней и 200 мг 3 раза в сутки 7–14 дней	34 против 35 и контроль (n = 17)	21	85,3 против 91,4 против 76,5
3	Gautret P, et al., 2020 [21]	Гидроксихлорохин сульфат	600 мг/сут 10 дней	20 / контроль (n = 16)	14	57,1 против 12,5
4	Gautret P, et al., 2020 [22]	Гидроксихлорохин сульфат + азитромицин	600 мг/сут 10 дней + 500 мг в 1-е сутки, далее по 250 мг 2–5-е сутки	80 / нет	≥ 6	93
5	Geleris J, et al., 2020 [23]	Гидроксихлорохин сульфат	600 мг в 1-е сутки, далее по 400 мг/сут	811 / контроль (n = 565)	22,5	45,8 (нет данных)
6	Grein J, et al., 2020 [11]	Ремдесивир	200 мг в 1-е сутки, далее по 100 мг 2–10-е сутки	53 / нет	19	47 (нет данных)
7	Wang Y, et al., 2020 [12]	Ремдесивир	200 мг в 1-е сутки, далее по 100 мг 2–10-е сутки	158 / плацебо контроль (n = 79)	28	65 против 58
8	Xu X, et al., 2020 [18]	Тоцилизумаб	4–8 мг/кг, рекомендованная доза 400–800 мг однократно	21 / нет	21	100 (нет данных)
9	Tarrytown NY, 2020 [24]	Сарилумаб	400 мг/сут	136(200мг) / 145(400мг) / плацебо(77)	–	51 против 59 против 41
10	Cavalli G, et al., 2020 [25]	Анакинра	5 мг/кг 2 раза в сутки	29 / контроль (n = 16)	21	90 против 56
11	Cantini F, et al., 2020 [26]	Барицитиниб	4 мг/сут	24 / контроль (n = 24)	14	58 против 8

время пребывания в стационаре составило 4,6 дня. Существенным недостатком данного исследования является отсутствие контрольной группы, что не позволяет судить об истинной эффективности данной схемы лечения.

В крупном исследовании, включавшем 1376 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, оценивалась эффективность терапии гидроксихло-

рохином в дозе 600 мг в первые сутки и 400 мг в течение в среднем 5 дней (811 пациентов) в сравнении со схемами терапии, не содержащими данный препарат (565 пациентов) [23]. В качестве первичной конечной точки рассматривалось время от начала исследования до интубации или смерти пациента. По результатам сравнения двух групп не было выявлено значимых различий.

В одном из клинических исследований было проведено изучение нового противовирусного препарата ремдесивира, являющегося пролекарством нуклеотидного аналога [11]. Изучение эффективности ремдесивира в отношении COVID-19 было проведено с участием 53 пациентов с подтвержденным вирусносительством SARS-CoV-2 по данным ПЦР, с сатурацией кислорода 94 % и менее при дыхании окружающим воздухом или с потребностью в кислородной поддержке. В 68 % случаев имело место улучшение класса кислородной поддержки, в том числе у 17 пациентов из 30, находившихся на искусственной вентиляции легких, которые в дальнейшем были экстубированы. Смертность в группе больных, получавших инвазивную вентиляцию, составила 18 % (6 из 34) и 5 % (1 из 19) среди тех, кто не нуждался в инвазивной вентиляции легких [11].

В конце апреля были опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ремдесивира в дозе 200 мг в первые сутки и далее по 100 мг в сутки ежедневно со 2 по 10 день [12]. В данном исследовании 158 пациентов были рандомизированы в исследуемую группу и 79 пациентов — в группу контроля. По результатам исследования не было выявлено значимых различий во времени наступления клинического улучшения. 28-дневная смертность также значимо не различалась между группами и составила 14 % для группы ремдесивира и 13 % для контрольной группы. Снижение вирусной нагрузки на протяжении времени наблюдения было идентично в обеих группах больных. Вероятно, в дальнейшем в рамках исследований на большей выборке пациентов будут получены более убедительные данные в отношении применения ремдесивира при COVID-19. Далее уже на большем числе больных с COVID-19 в другом рандомизированном исследовании пролечено 538 больных и доказана эффективность препарата в течение 15 дней наблюдения по сравнению с группой контроля, которая получала плацебо ($n = 521$). Однако число смертельных исходов в группах значимо не различалось (7,1 против 11,9 %) [33].

В апреле 2020 года объявлено о начале клинических исследований нового японского препарата фавипиравира [34], который уже применялся в Китае для лечения больных и показал свою эффективность.

Согласно представленным в таблице 1 данным, очевидно, что эффективность применяемых сегодня препаратов и их комбинаций достаточно низкая. При этом во всех исследованиях летальность составляет 13–19 % [9, 12, 35].

Незначительное количество исследований, характеризующих возможный патогенез развития данной инфекции, связывают тяжелое течение заболевания с развитием системного воспаления, повышением уровня IL6, IL-1, IL-12 и IL-18 наряду с альфа-фактором некроза опухоли (TNF α) и другими медиаторами воспаления. Усиление легочной воспалительной реакции может привести к усилению альвеолярно-капиллярного газообмена, затрудняя у пациентов с тяжелыми заболеваниями и развитием «цитокинового шторма» оксигенацию [9, 36]. В связи с чем наиболее иммуносупрессивная терапия может быть наиболее перспективной для профилактики и лечения больных с COVID-19.

Препарат тоцилизумаб, являющийся рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ-6 и в настоящее время в большей степени применяющийся для Т-клеточной терапии при лечении больных ревматоидным артритом, показал свою эффективность в лечении 21 пациента в дозе 400 мг у больных с тяжелыми проявлениями COVID-19 и сопровождался улучшением функции дыхания, быстрой нормализацией температуры после получения одной дозы препарата [18]. В настоящее время уже заявлены клинические исследования эффективности тоцилизумаба [37, 38]. Тоцилизумаб будет вводиться в одной или двух дозах в зависимости от клинических проявлений заболевания с дальнейшим наблюдением за пациентами в течение 30 дней.

Еще один ингибитор ИЛ-6, сарилумаб, в настоящее время проходит клинические испытания. Во второй фазе исследования сарилумаба проводилось сравнение эффективности препарата в дозе 200 мг, 400 мг с плацебо в группах пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19 [24]. Исходно уровень ИЛ-6 был значимо выше в группе пациентов с критической формой заболевания. В группе пациентов с тяжелой формой COVID-19 не было выявлено значимых преимуществ в клинических исходах в сравнении с группой плацебо. В то же время применение сарилумаба в группе критических больных сопровождалось тенденцией к улучшению таких показателей, как смертность (27% в группе плацебо против 32% в группе сарилумаба 400 мг), клиническое улучшение (41 % в группе плацебо против 59 % в группе сарилумаба 400 мг), снятие с кислородной поддержки (41 % в группе плацебо против 58 % в группе сарилумаба 400 мг). Исходя из данных, полученных в ходе второй фазы исследования, в третью фазу будет проводиться набор пациентов с критической формой COVID-19.

Ингибитор ИЛ-1 анакина также является перспективным препаратом в лечении тяжелых форм

коронавирусной инфекции. Так, в ретроспективном исследовании было проведено сравнение эффективности стандартных подходов в лечении (гидроксихлорин сульфат, лопинавир/ритонавир) и добавления к стандартной терапии ингибитора ИЛ-1 в дозе 5 мг/кг дважды в сутки или 100 мг дважды в сутки. Всего в исследование было включено 52 пациента: 16 пациентов в группе стандартной терапии, 7 пациентов на фоне терапии низкими дозами анакинры и 29 пациентов на фоне высоких доз ингибитора ИЛ-1. Все пациенты имели острый респираторный дистресс-синдром средней или тяжелой степени на фоне инфицирования SARS-CoV-2. По результатам исследования 21-дневная выживаемость была значимо выше в группе приема высоких доз анакинры в сравнении со стандартной терапевтической тактикой (90 против 56 % соответственно, $p = 0,009$) [25].

Отдельного внимания заслуживают и препараты из группы ингибиторов янус-киназы (JAK) и якинибы (Jakiniibs) [39]. Барицитиниб, являющийся ингибитором JAK1 и JAK2-киназ, был изучен в небольшом пилотном исследовании, включившем 24 пациента с подтвержденной коронавирусной инфекцией и пневмонией по данным рентгенологического исследования [26]. Барицитиниб в дозе 4 мг/сут назначался в дополнение к стандартной терапии лопинавиром/ритонавиром. Через 2 недели от начала терапии в исследуемой группе было выписано значимо больше больных в сравнении с контрольной группой (58 против 8 % соответственно, $p = 0,027$). Среди выписанных пациентов в группе барицитиниба у 57 % был отрицательный тест на вирусную нагрузку.

Руксолитиниб, препарат из группы ингибиторов JAK-киназ, в настоящее время также проходит клиническое испытание с оценкой эффективности и безопасности лечения COVID-19 в исследованиях третьей фазы многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования с включением пациентов старше 12 лет (RUXCOVID) [40].

В некоторых исследованиях представлены результаты лечения новой коронавирусной инфекции с применением переливания плазмы от доноров, переболевших COVID-19. На сегодняшний день мы не имеем убедительных данных, доказывающих эффективность данного метода. Опубликованы лишь серии клинических случаев, отражающих эффективность данного метода лечения [41]. Результаты применения донорской плазмы у 6 больных COVID-19 с прогрессирующей клиникой на фоне стандартной терапии показало, что у 5 пациентов из 6 отмечалось улучшение резуль-

татов лучевого комплекса обследования по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, а у 2 пациентов имело место значимое повышение титра анти-SARS-CoV-2 АТ. В мае 2020 года был опубликован систематический обзор, проанализировавший все опубликованные случаи переливания плазмы больным COVID-19. По результатам анализа выявлено, что у всех представленных пациентов наблюдалось снижение вирусной нагрузки, купирование лихорадки и других симптомов инфекции. Также среди представленных случаев не было зафиксировано летальных исходов. Однако значимых данных об эффективности методики не получено, и требуется дальнейшее изучение возможности ее применения в клинических исследованиях [42].

Заключение

Сегодня в мире нет способов адекватного лечения и профилактики COVID-19, мы можем только применять симптоматическую терапию, бороться с его тяжелыми проявлениями и предотвращать распространение новой коронавирусной инфекции путем соблюдения эпидемических мероприятий, которые уже показали свою эффективность. Отсутствие реальных мер по ведению и профилактике COVID-19 потенцирует научное сообщество начать разработку и внедрение новых тест-систем, противовирусных препаратов, вакцин, а также обратить внимание на уже имеющийся опыт борьбы с опасными инфекциями, с которыми мировое сообщество до настоящего времени не справилось.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727–733.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6): e20200702.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: WHO, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (17 May 2020).
4. Davis BM, Foxman B, Monto AS, et al. Human coronaviruses and other respiratory infections in young adults on a university campus: prevalence, symptoms, and shedding. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018; 12(5): 582–590.
5. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics.* 2007; 119(1): e70–e76.

6. Huang YI, Lau SKP, Woo PCY, et al. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic. Acids. Res.* 2008; 36: D504–D511.
7. Lau SKP, Lee P, Tsang AKL et al. Molecular epidemiology of human coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination. *J. Virol.* 2011; 85 (21): 11325–11337.
8. Menachery VD, Yount Jr BL, Debbink K, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* 2015; 21(12): 1508–1513.
9. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(19): 1787–1799.
10. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(19):1800–1810.
11. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(24): 2327–2336.
12. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020; 395(10236): 1569–1578.
13. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(25): 2411–2418.
14. Liu J, Liao X, Qian S, et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(6): 1320–1323.
15. Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? *Lancet.* 2020; 395(10222): 391–393.
16. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(26): 2582.
17. Lupia T, Scabini S, Pinna MS, et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: a new challenge. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 21: 22–27.
18. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(20): 10970–10975.
19. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44: e40.
20. Li Y, Xie Z, Lin Wet al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med.* [published online ahead of print, 2020 May 19].
21. Gautret Ph, Lagier J-Ch, Parola Ph, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 105949.
22. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101663.
23. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(25): 2411–2418.
24. Tarrytown NY. Regeneron and Sanofi Provide update on U.S. Phase 2/3 adaptive-designed trial of Kevzara® (SARILUMAB) in hospitalized Covid-19 patients. Regeneron. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-us-phase-23-adaptive> (27 April 2020).
25. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, 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–e331.
26. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact. *J. Infect.* 2020; S0163-4453(20): 30228–30230.
27. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. Geneva. 2020. <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory> (13 March 2020).
28. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59(3): 252–256.
29. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(15): 4773–4779.
30. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russ. J. Cardiol.* 2020; 25(3): 129–148. In Russian. [Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевалде С.В., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 129–148].
31. A collection of guidelines, algorithms for the actions of medical workers at various stages of care, checklists and standard documents developed for the period of presence and threat of further spread of a new coronavirus infection in St. Petersburg, version 1.0 dated 17.04.2020. SPb, 2020. 157 p. In Russian [Сборник методических рекомендаций, алгоритмов действий медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листов и типовых документов, разработанных на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге, версия 1,0 от 17.04.2020. СПб, 2020. 157 с.].
32. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” (version 6, dated 04.24.2020), 142 p. In Russian. [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6 от 24.04.2020. 142 с.].
33. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — preliminary report. *N. Engl. J. Med.* [published online ahead of print, 2020 May 22].
34. Clinical study evaluating the efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment. https://www.clinicalkey.com#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04351295. (17 May 2020).
35. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J. Clin. Virol.* 2004; 31(1): 69–75.

36. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368(6490): 473–474.
37. Treatment of serious and critical patients with COVID-19 with tocilizumab. https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04363853. (17 May 2020).
38. Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia. https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04317092. (17 May 2020).
39. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017; 16(12): 843–862.
40. Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study to assess the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19 associated cytokine storm (RUXCOVID). https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04362137. (17 May 2020).
41. Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* [published online ahead of print, 2020 Apr 15].
42. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J. Med. Virol.* [published online ahead of print, 2020 May 1].

Информация об авторах:

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., начальник управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кушнарева Екатерина Алексеевна, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России;

Довгальук Ирина Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопедиатрия» ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

Author information:

Starshinova Anna A., Dr. Sci, MD, Head of the Research Department, Almazov National Medical Research Centre;

Kushnareva Ekaterina A., PhD Student, Almazov National Medical Research Centre;

Kudlay Dmitry A., Dr. Sci., MD, Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia;

Dovgalyuk Irina F., Professor, Dr. Sci., Leading Researcher, Head of Phthisopediatrics Department, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.