

Фармакотерапия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2020

Павлов Р.Е.^{1,2}, Царенко С.В.³, Секинаева А.В.⁴, Рыбин П.Н.¹, Нагибина М.В.¹,
Сошникова Е.В.¹, Климова М.С.⁵

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И НЕТАКИМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С COVID-19 В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

¹ООО «Медицина 24/7», 115280, Москва, Россия

²Москва, ООО «Стерх», 109443, Москва, Россия

³ГБУЗ Городская клиническая больница №52 ДЗМ», 123182, Москва, Россия

⁴ООО «Real Clinic», 119270, Москва, Россия

⁵ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук», 119270, Москва, Россия

Цель. Изучить эффективность и безопасность терапии нетакимабом (НТК) и комбинированным препаратом — бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат (Б) — у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, которые получали терапию одновременно НТК (первое введение в дозе 60–120 мг подкожно, при наличии показаний — второе введение в дозе 60 мг) и комбинированным препаратом — бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат (Б) — в дозе 2 мл внутримышечно официального раствора. Лечение проводилось на 7-е сутки (95 % ДИ [6; 10]) от начала заболевания. Повторное введение НТК произведено у больных старшей возрастной категории в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Проводилось комплексное обследование пациентов до и после терапии НТК + Б, которое включало клинические (оценка выраженности и длительности лихорадки, анализ показателей газообмена), инструментальные — компьютерная томография легких (КТ) и лабораторные методы, в том числе определение ферритина, IL-6.

Результаты. Одновременное применение в терапии НТК + Б приводило к компенсации гипертермии и/или SpO₂ ≥ 93% через 2,5 сут (95% ДИ [1; 3]) после первого введения, к существенному снижению уровня маркеров воспаления, положительной динамике по данным КТ легких. Усиление респираторной поддержки (перевод на искусственную вентиляцию легких) или смены антибактериальной терапии, а также госпитализации в стационар не потребовалось ни в одном случае.

Поиск статей по теме осуществлялся в базе данных PubMed на английском и русском языках, опубликованных в период с 2001 по 2020 г.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; «цитокиновый шторм»; глюкокортикостероиды; нетакимаб; интерлейкин; ферритин; сатурация крови.

Для цитирования: Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В., Климова М.С.

Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях. *Клиническая медицина*. 2020;99(6):449–455. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455>

Для корреспонденции: Павлов Руслан Евгеньевич — канд. мед. наук, зав. отделением скорой медицинской помощи ООО «Медицина 24/7», главный врач ООО «Стерх», врач — анестезиолог-реаниматолог; e-mail: prus1977@mail.ru

Pavlov R.E.^{1,2}, Tsarenko S.V.³, Sekinaeva A.V.⁴, Rybin P.N.¹, Nagibina M.V.¹, Soshnikova E.V.¹, Klimova M.S.⁵ EXPERIENCE WITH THE USE OF GLUCOCORTICOIDS AND NETAKIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 IN OUTPATIENT SETTINGS

¹Medicsina 24/7 LLC, 115280, Moscow, Russia

²Moscow, Sterkh LLC, 109443, Moscow, Russia

³GBUZ Municipal Clinical Hospital No. 52 DZM, 123182, Moscow, Russia

⁴Real Clinic LLC, 119270, Moscow, Russia

⁵Federal State Medical Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, 117593, Moscow, Russia

Goal. To study the efficacy and safety of therapy with netakimab (NTK) and the complex drug — betamethasone dipropionate + betamethasone phosphate (B) in patients with COVID-19 in outpatient settings. **Material and methods.** A retrospective analysis of the treatment of 12 patients with severe new coronavirus infection who received therapy was performed simultaneously with netakimab (NTK) (the first administration at a dose of 60–120 mg, if indicated—the second administration at a dose of 60 mg) and a combined drug—betamethasone dipropionate + betamethasone phosphate (B), at a dose of 2 ml official solution. Treatment was performed at 7th (95% CI [6; 10]) day from the beginning of the disease. Repeated administration of NTK was performed in older patients due to insufficient effect of stopping hyperthermia and/or hypoxemia. A comprehensive examination of patients before and after NTK + B therapy was performed, which included clinical (assessment of the severity and duration of fever, analysis of gas exchange indicators), instrumental (computed tomography of the lungs) and laboratory methods, including determination of ferritin, IL-6. **Results.** Simultaneous use of NTK + B therapy resulted in compensation of hyperthermia and/or SpO₂ > 93% 2.5 (95% CI [1; 3]) days after the first administration, a significant decrease in the level of inflammatory markers, and positive dynamics according to lung CT data. In all cases, increased respiratory support or additional antibiotic therapy, as well as hospitalization, were not required. The search for articles on the topic was carried out in the PubMed database in English and Russian, published in the period from 2001 to 2020.

Key words: *novel coronavirus infection; «cytokine storm»; glucocorticosteroids; netakimab; interleukin; ferritin; saturation of blood.*

For citation: Pavlov R.E., Tsarenko S.V., Sekinaev A.V., Rybin P.N., Nagibina M.V., Soshnikova E.V., Klimova M.S. Experience with the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in outpatient settings. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):449–455. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455>

For correspondence: Ruslan E. Pavlov — MD, PhD, head of the emergency Department of Meditsina 24/7 LLC, chief physician of Sterkh LLC, anesthesiologist-resuscitator; e-mail: prus1977@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Pavlov R.E., <https://orcid.org/0000-0002-9257-1008>
Tsarenko S.V., <https://orcid.org/0000-0002-7065-5331>
Sekinaeva A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3664-2198>
Rybin P.N., <https://orcid.org/0000-0002-4442-2454>
Nagibina M.V., <https://orcid.org/0000-0001-5327-9824>
Soshnikova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-3359-8788>
Klimova M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8331-9583>

Received 05.06.20

В патогенезе развития критических состояний, гипертермии, тяжелого повреждения легких с развитием гипоксемии при COVID-19 существенную роль играет ответ иммунной системы. Избыточное выделение провоспалительных цитокинов, развитие неконтролируемого воспаления, приводящее к повреждению собственных тканей организма, в литературе получил название «цитокиновый шторм» [1–5].

Вследствие снижения эффективности регуляции провоспалительного ответа запускаются патофизиологические процессы, проявляющиеся прогрессирующей дисфункцией эндотелия, которая приводит к возрастанию микрососудистой проницаемости, стазу и агрегации тромбоцитов, что вызывает блокирование микроциркуляторного русла; перераспределение кровотока, ишемию, активацию свертывающей системы, глубокую вазодилатацию, трансудацию жидкости в межклеточное пространство [1–5]. Первоначально следствием гиперцитокинемии является органная дисфункция, которая перерастает в органную недостаточность, что неблагоприятно сказывается на прогнозе течения болезни и является одной из причин летального исхода при COVID-19 [6]. Летальность при новой коронавирусной инфекции в мире за период пандемии с 22.01.2020 по 09.09.2020 регистрируется до 3,25%, а в некоторых странах до 5,4% [7] и существенно зависит от возраста больных и сопутствующих заболеваний [8].

Эпителиальные клетки легких играют ключевую роль в локальном высвобождении ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-8 и IL-6. Недавние исследования показали, что выработка этих медиаторов регулируется на транскрипционном уровне. Установлено, что эпителиальные клетки легких человека превращаются из нормореактивных в гиперреактивные — IL-8- и IL-6-продуцирующие клетки. IL-6 играет критическую роль в повышении резистентности дыхательных путей, тем самым увеличивая риск острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [6, 9]. Однако другие

воспалительные цитокины также требуют внимания при COVID-19. В этом контексте мы хотели бы предложить рассмотреть потенциальное взаимодействие между IL-6 и IL-17 при респираторных патологических явлениях, связанных с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Эксперты Российской ассоциации геронтологов и гериатров в свою очередь предлагают проведение клинического исследования нетакимаба — оригинального отечественного генно-инженерного биологического препарата на основе моноклональных антител к IL-17, который может быть назначен для лечения COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста с целью профилактики синдрома высвобождения цитокинов и предупреждения развития жизнеугрожающих состояний — тяжелой интерстициальной пневмонии, ОРДС, тромботических осложнений [3].

IL-17A — это провоспалительный цитокин, продуцируемый главным образом клетками Th17, а также другими клетками врожденного и адаптивного иммунитета (NK Т-клетками, макрофагами, нейтрофилами, CD8⁺ лимфоцитами и др.). Биологические функции данного цитокина включают в себя:

- 1) выработку хемокинов, таких как IL-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) и регулирующий рост онкоген α (Gro- α), которые увеличивают рекрутирование нейтрофилов и моноцитов;
- 2) выработку IL-6, цитокина, продуцируемого макрофагами, эпителиальными клетками и Т-клетками, в ответ на внеклеточные микроорганизмы;
- 3) выработку кроветворных цитокинов, таких как гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный фактор (GM-CSF), которые стимулируют пролиферацию миелоидных линий и выработку других медиаторов: IL-1, TNF- α , простагландина E2 (PGE₂) [11].

IL-17A действует на клетки сосудов и сердца, приводя к воспалению, свертыванию крови и тромбозу. *In vivo* и в клинических исследованиях показано его участие

Фармакотерапия

в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и инфаркт миокарда, которые возникают преждевременно при наличии хронических воспалительных заболеваниях [11]. Принимая во внимание регуляторную роль IL-17 в отношении IL-1 и IL-6, установленную безопасность натакамаба в терапии пациентов с псориазом [12, 13], анкилозирующим спондилитом [14], обосновано его применение у больных с COVID-19.

При системных проявлениях, изменениях в легких и поражении сосудов разного калибра, а именно так необходимо воспринимать течение COVID-19, осложненное ОРДС, гормональные лекарственные средства (глюкокортикостероиды — ГКС) являются препаратами первого ряда, применение которых способствует достижению клинико-лабораторной ремиссии [15].

Возможное развитие осложнений в виде вторичного бактериального или микозного поражения скомпрометированных органов и тканей при применении ГКС поставило нас перед выбором, какой из препаратов (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, флудрокортизон, дексаметазон, бетаметазон) выбрать для применения в ближайшие трое суток после введения натакамаба — наступление «плато» действия последнего — через 72 ч от момента введения. Дополнительными требованиями к ГКС являлись одновременно высокая противовоспалительная активность, однократность использования, возможность применения в амбулаторных условиях и сочетание с низкой вероятностью развития осложнений, связанных с началом гормональной терапии (табл. 1).

Таким образом, выбор бетаметазона (Б) обусловлен наилучшим соотношением фармакологических, фармакодинамических и клинических характеристик, подтвержденных в том числе и опытом применения гормональной терапии в ревматологической, аллергологической и дерматологической практике [16–20].

Цель работы. Изучить эффективность и безопасность терапии натакамабом (НТК) и комбинированным препаратом бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат (Б) у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ лечения натакамабом (НТК) и комбинированным препаратом — бетаметазона дипропионат 6,43 мг + бетаметазона фосфат 2,63 мг — в одном миллилитре официального раствора, введившихся одновременно, 12 амбулаторным больным с COVID-19, отказавшимся от стационарного лечения в период с 14.04.2020 по 28.05.2020. Диагноз ставился на основании наличия контакта с больным COVID-19, выявления генома вируса при исследовании мазка из носоглотки методом ОТ-ПЦР, а также характерных интерстициальных изменений по типу «матового стекла» на КТ легких. Помимо стандартных методов обследования определялись сатурация крови, уровни ферритина и IL-6. Исследования проводили до первого введения НТК + Б, на 3–8-е и на 9–28-е сутки. Антибактериальная, антикоагулянтная, противовирусная терапия проводилась согласно действующей нормативной базе [4, 5], терапия НТК + Б назначалась врачебной комиссией при участии врача-инфекциониста. Показаниями к введению препаратов были признаки гипоксемии с сатурацией O₂ менее 93% и длительная (более 5 дней) гипертермия 39 °С и более, рефрактерная к физическим или медикаментозным методам лечения, или гипертермия, длившаяся менее 5 дней, но с клиническими признаками декомпенсации (тенденция к брадикардии, урежению частоты дыхания, появлению спутанности сознания, возбуждения или чувства немотивированного страха, бледности кожных покровов, акроцианоза). При назначении препаратов учитыва-

Таблица 1

Сравнительные фармакологические эффекты глюкокортикоидных препаратов

| Препараты (ГКС) | Противовоспалительный эффект | Задержка ионов натрия | Период полувыведения, ч | Эквивалентная доза*, мг |
|---------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Кортизол | 1 | 1 | 8–12 | 20 |
| Кортизон | 0,8 | 0,8 | 8–12 | 25 |
| Флудрокортизон | 10 | 125 | 12–36 | # |
| Преднизон | 4 | 0,8 | 12–36 | 5 |
| Преднизолон | 4 | 0,8 | 12–36 | 5 |
| 6α-Метилпреднизолон | 5 | 0,5 | 12–36 | 4 |
| Триамцинолон | 5 | 0 | 12–36 | 4 |
| Бетаметазон | 25 | 0 | 36–72 | 0,75 |
| Дексаметазон | 25 | 0 | 36–72 | 0,75 |

Примечания: * Дозозависимый эффект применим в случае перорального или внутривенного введения, поскольку эффект ГКС может сильно отличаться после внутримышечного или внутрисуставного введения.

Этот препарат не используется с целью получения глюкокортикоидных эффектов.

Адаптировано по Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. Brunton L., Parker K., editors. New York: McGraw-Hill, 2005.

лись наличие фоновых заболеваний и отказ пациента от применения предложенного стационарного или медикаментозного амбулаторного лечения. Препараты вводились: НТК — первое введение в дозе 60–120 мг подкожно, при наличии показаний — второе введение в дозе 60 мг; Б — 2 мл официального раствора внутримышечно одновременно с первым введением НТК. Состояние всех пациентов расценивалось как тяжелое.

Статистический анализ данных выполняли с помощью компьютерной программы Statistica 10. Проверку принадлежности выборок к нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ различий между группами проводили с использованием рангового теста Вальда–Вольфовица. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика включенных в лечение пациентов с COVID-19 приведена в табл. 2. Из представленных данных видно, что у 7 пациентов (58%) до заболевания имелся в пределах 14 дней контакт с больными COVID-19. Методом ОТ-ПЦР РНК SARS-CoV-2 выявлен у 7 больных, у 1 — результат отрицательный, у 4 исследование не проводилось. Возраст пациентов составил 56 лет (95% ДИ [39; 68]), среди них 8 мужчин и 4 женщины. У 1 больного поражение легких более 50% (КТ-3), у 8 — поражение легочной ткани 25–50% (КТ-2) и у 3 пациентов поражение легких менее 25% (КТ-1). Концентрация IL-6 в крови, исследованной у 7 больных за 2,3 сут [0; 15] перед введением НТК + Б, составила 25,8 пг/мл (95% ДИ [5,1; 68,4]), что превышало верхнюю границу нормальных значений в 3,7 раза. Трех больным Б не вводился в связи с наличием фоновых заболеваний: у одного больного — сахарный диабет и перенесенный ранее туберкулез,

у второго — сахарный диабет, третий пациент отказался от введения препарата.

Терапия НТК + Б или НТК проводилась в среднем через 7 сут (95% ДИ [6; 10]) от начала заболевания, повторное введение НТК произведено у четверых больных в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Повторное введение препарата в дозе 60 мг потребовалось трем больным, получившим первую дозу НТК 60 мг, и одному — со стартовой дозой в 120 мг, у которого в первый день после введения НТК отмечалась гипоксемия, SpO_2 — 75%. Компенсация гипертермии и/или $SpO_2 \geq 93\%$ при повторном введении НТК достигнута через 2,5 сут (95% ДИ [1; 3]) после первого введения. Стоит отметить, что пациенты, которым потребовалась повторная инъекция НТК, относились к старшей возрастной категории — средний возраст составил 65 лет (95% ДИ [56; 74]), в группе с однократным введением — 49 лет (95% ДИ [33; 68]), причем в последней группе доза НТК составила 120 мг и только у 2 больных 60 мг. Таким образом, суммарная доза НТК 120 мг была у 9 больных, у двоих — 60 мг и у одного — 180 мг.

Клинические признаки заболевания у больных отличались качественно и количественно. Сухой кашель, лихорадка (до 39,4 °С), общая слабость наблюдались у всех пациентов, у двух — аносмия; ломота в теле, головная боль были соответственно в 58 и 50% случаев, одышка отмечалась практически у половины (42%) больных. Показания к проведению лечебных мероприятий, направленных на прерывание «цитокинового шторма», имелись у всех пациентов, включенных в анализ: пиретическая лихорадка с признаками декомпенсации гипертермии у 7 больных, появление признаков дыхательной недостаточности (снижение $SpO_2 < 93\%$) у 5 пациентов. Динамика клинических проявлений (температура, SpO_2), данных КТ легких и лабо-

Таблица 2

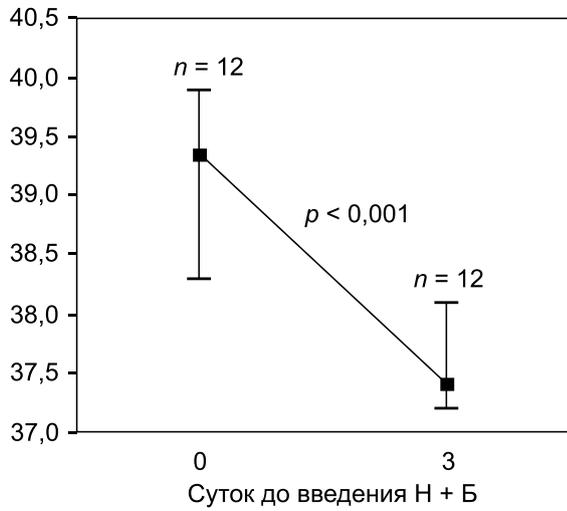
Клинические характеристики пациентов с COVID-19, пролеченных НТК + Б в амбулаторных условиях

| № п/п | Пол | Возраст | Установленный факт контакта (да, нет) | ОТ-ПЦР РНК SARS-CoV-2 | Заключение КТ исследования органов грудной клетки (средний % поражения от максимального показателя) |
|-------|-----|---------|---------------------------------------|-----------------------|---|
| 1 | ж | 64 | Нет | + | КТ2 25% |
| 2 | м | 33 | Да | + | КТ1 3–5% |
| 3 | м | 68 | Да | + | КТ3 60–65% |
| 4 | ж | 39 | Да | – | КТ1 3–5% |
| 5 | м | 56 | Нет | + | КТ2 40–45% |
| 6 | ж | 68 | Нет | + | КТ1 15–25% |
| 7 | м | 62 | Нет | + | КТ2 25% |
| 8 | м | 74 | Нет | + | КТ2 40–45% |
| 9 | ж | 39 | Да | н/п | КТ2 25–40% |
| 10 | м | 46 | Да | н/п | КТ2 25% |
| 11 | м | 46 | Да | н/п | КТ2 25% |
| 12 | м | 56 | Да | н/п | КТ2 25% |

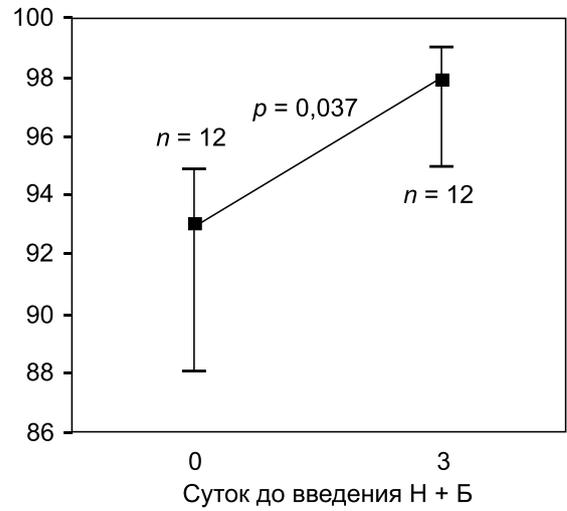
Примечание. + — результат положительный, – — отрицательный, н/п — не проводилось.

Фармакотерапия

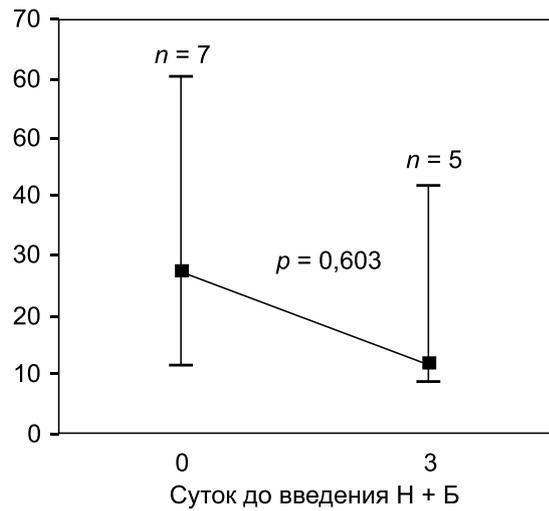
Температура тела, °C



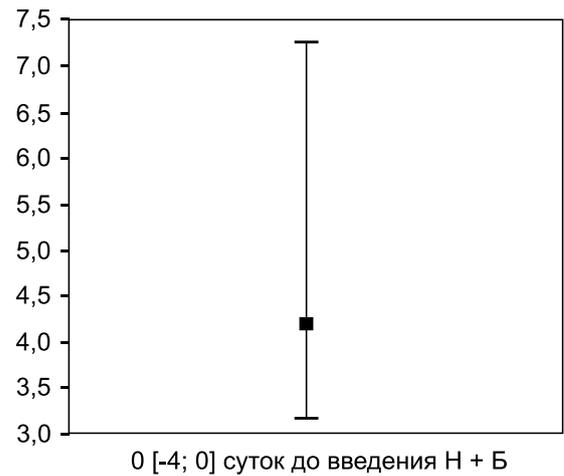
SpO₂



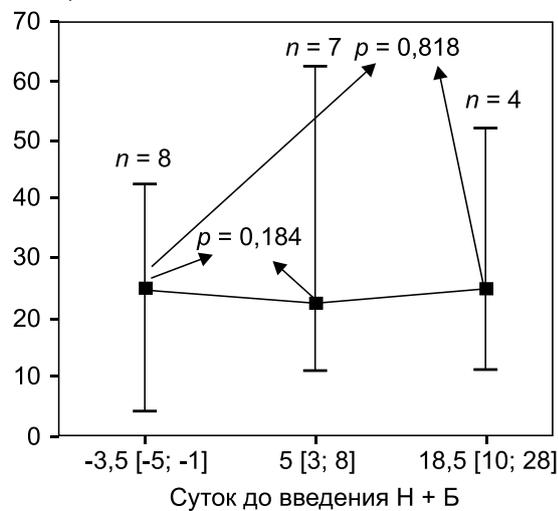
IL-6, пг/мл



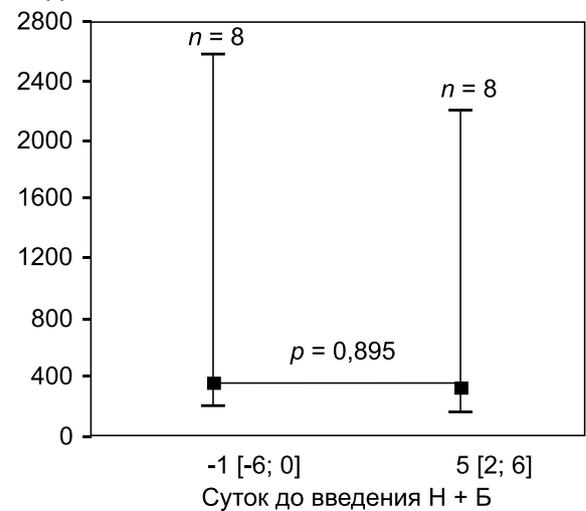
Лейкоциты, ×10⁹/л



% поражения легких по КТ



Ферритин, нг/мл



■ Медиана \pm 95% ДИ

Изменения клиничко-лабораторных показателей при лечении нетакимабом и бетаметазоном у пациентов с COVID-19 (ранговый тест Вальда-Вольфовица)

ракторных показателей (лейкоциты, ферритин, IL-6) при применении терапии НТК + Б отражены на рисунке. После начала терапии НТК + Б или НТК к концу 3-х суток у всех больных отмечалась положительная динамика: температура тела достоверно снизилась у всех пациентов с 39,4 (95% ДИ [38,4; 39,8]) до 37,4 °С (95% ДИ [37,3; 37,4]), признаки декомпенсации гипертермии были купированы в течение суток. Сатурация до введения НТК + Б у больных составляла 93% (95% ДИ [88; 95]), у 5 — при дыхании воздухом была 88% (95% ДИ [75; 89]), при оксигенотерапии с объемной скоростью 4–6 л/мин SpO₂ — 92% (95% ДИ [85; 93]), а через 3 сут на фоне лечения у всех пациентов SpO₂ составила 98% (95% ДИ [95; 99]) (см. рисунок).

Значимое улучшение параметров газообмена у больных с COVID-19 связан в том числе со снижением активности системного воспалительного ответа (СВО), который в свою очередь является ведущей причиной, провоцирующей коагуляционные нарушения. Лечение НТК + Б или НТК привело к снижению концентрации IL-6 более чем в 6 раз — с 25,8 пг/мл (95% ДИ [5,1; 68,4]) до 4,2 пг/мл (95% ДИ [1,5; 44,5]). Стоит отметить, что кратно превышающая нормальные значения концентрация IL-6 на 11-е сутки после введения препаратов у одного из пациентов не имела каких-либо клинических эквивалентов воспаления — у пациента было удовлетворительное самочувствие, нормальная температура тела, отсутствовала одышка в покое и при умеренной физической нагрузке, не было отмечено каких-либо иных патологических проявлений. Возможно, это объясняется наличием у него ИБС, при которой описано повышение концентрации IL-6 [21]. Есть надежда, что последующее увеличение выборки в исследовании позволит установить значимые причины подобного отклонения в значении IL-6. Проведенный анализ данных клинической картины, КТ легких и выборочного исследования концентрации IL-6 больных COVID-19 в динамике выявил купирование воспалительного ответа при применении в комплексной терапии НТК + Б. За период наблюдения не было отмечено клинически значимых признаков артериальных и венозных тромбозов, что позволяет предполагать, что на фоне снижения активности СВО в результате проводимой терапии уменьшаются и нарушения в системе коагуляции. В том числе ни у одного пациента не было зафиксировано побочных эффектов терапии, бактериальных осложнений (клинически и на КТ легких), отсутствовала необходимость в усилении респираторной поддержки или дополнительной антибактериальной терапии. Ни одному пациенту не потребовалась госпитализация в стационар, у всех заболевание закончилось выздоровлением.

Таким образом, приведенные клинические наблюдения дополнительного лечения больных COVID-19 в амбулаторных условиях и результаты исследования показали, что большей частью однократное применение НТК + Б в сроки перехода фазы репликации в фазу

формирования «цитокинового шторма» позволяет снизить активность СВО, восстанавливает газообменную функцию легких, не вызывает тяжелых бактериальных осложнений и хорошо переносится пациентами. Наиболее значимый терапевтический эффект отмечен после однократного применения нетакимаба в дозе 120 мг и комбинированного препарата (бетаметазона дипропионат 12,86 мг + бетаметазона фосфат 5,26 мг). Учитывая клиническую эффективность и удобство применения в амбулаторных условиях, данный метод лечения является альтернативным при ведении больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. Целесообразно дальнейшее исследование для выяснения и определения роли IL-17 в формировании СВО и оптимального времени введения в терапию НТК + Б, уточнения критериев включения и исключения для данной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. [Electronic resource]. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novelcoronavirus-infection/symptoms.html>. Accessed June 03, 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus. [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/index.html>. Accessed June 03, 2020.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. et al. New coronavirus infection MERS-CoV-2 in elderly and senile patients: features of prevention, diagnosis and treatment. Agreed position of experts of the Russian Association of gerontologists and geriatricians. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(3):127–150. [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):127–150. (in Russian)]
- Order of the Ministry of health of Russia № 198n of 19.03.2020. [Electronic resource]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202003190038>. [Приказ Минздрава России № 198н от 19.03.2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202003190038>. (In Russian)].
- Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 7 (03.06.2020). [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163/. [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163/. (in Russian)]
- Nardelli P., Londoni D. COVID-19-associated thrombosis inflammatory status: the MicroCLOTS hypothesis and its prospects. *General reanimatology*. 2020;16(3):14–15. [Нарделли П., Лондон Д. COVID-19-ассоциированный тромбовоспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы. *Общая реаниматология*. 2020;16(3):14–15. (in Russian)]
- Coronavirus: statistics by region and country. [Electronic resource]. URL: <https://yandex.ru/covid19/stat>. [Коронавирус: статистика по регионам и странам. [Электронный ресурс]. URL: <https://yandex.ru/covid19/stat>. (in Russian)]
- Arutyunov G.P., Tarnovskaya E.I., Kosilov N. et al. Agreed position of experts of the Eurasian Association of therapists on the management of patients with comorbid pathology infected with SARS-CoV-2. *Therapeutic archive*. 2020;92(9):5–21. [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козиолова Н.А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией,

Фармакотерапия

- инфицированных SARS-Cov-2. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):5–21. (in Russian)] DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703>.
- Adler K.B., Fischer B.M., Wright D.T., Cohn L.A., Becker S. Interactions between respiratory epithelial cells and cytokines: relationships to lung inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1994;725:128–145. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb00275.x>
 - D'Acquisto F., Maione F., Pederzoli-Ribeil M. From IL-15 to IL-33: the never-ending list of new players in inflammation. Is it time to forget the humble aspirin and move ahead? *Biochem. Pharmacol.* 2010;79:525–534. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2009.09.015>.
 - Marie Robert, Pierre Miossec Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun. Rev.* 2017;16(9):984–991. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.009>.
 - Bakulev A.L., Samstov A.V., Kubanov A.A., Khairutdinov V.R., Kohan M.M., Artemyeva A.V., Derbin S.I., Chernyaeva E.V., Ivanov R.A. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate to severe vulgar psoriasis. Results of an open extended phase II clinical trial BCD-085-2-ext. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2019;95(3):54–64. [Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В., Дербин С.И., Черняева Е.В., Иванов Р.А. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(3):54–64. (in Russian)] DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>.
 - Gisondi P., Geat D., Pizzolato M., Girolomoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019;46:90–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.05.007>.
 - Erdes Sh., Nasonov E., Kunder E., Pristrom A., Soroka N., Shesternya P., Dubinina T., Smakotina S., Raskina T., Krechikova D., Povarova T., Plaksina T., Gordeev I., Mazurov V., Reshetko O., Zonova E., Eremeeva A., Chernyaeva E., Makulova T., Ivanov R. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clinical Trial. Clin. Exp. Rheumatol.* 2020;38(1):27–34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025924/>
 - Zaitsev A.A., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L., Chernov S.A., Rybka M.M., Kryukov E.V., Klyuchnikov I.V., Semenov V.Yu., Orlov I.N. effectiveness of pulse therapy with methylprednisolone in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;2(22):88–91. [Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;2(22):88–91. (in Russian)]
 - Rheumatology. National leadership. 2008, GEOTAR-Media. Moscow. [Ревматология. Национальное руководство. 2008, ГЭОТАР-Медиа. Москва. (In Russian)].
 - Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1119–1124. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>.
 - Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3:98–101. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar146>.
 - Zhang Y.-K., Yang H., Zhang J.-Y., Song L.-J., Fan Y.-C. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int. J. Clin. Pract.* 2014;68(5):633–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12359>. Epub 2014 Jan 29.)
 - Snyman J.R., De Sommers K., van Wyk M., Blom M.W., Martini N.D., Steinmann M.A. Short-course, low-dose betamethasone therapy causes only marginal and transient hypothalamic-pituitary-adrenal-axis suppression. *Clinical. Drug. Investigation.* 2001;21:499–504.
 - Wenquan Niu, Yan Liu, Yue Qi, Zhijun Wu, Dingliang Zhu, Wei Jin. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *Int. J. Cardiol.* 2012;157(2):243–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.098>.