

Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективыН. В. Белобородова¹, Е. В. Зуев^{1,2}, М. Н. Замятин², В. Г. Гусаров²¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2² Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова
Россия, г. Москва 105203, ул. Нижняя Первомайская, д. 70**Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects**Natalia V. Beloborodova¹, Evgeniy V. Zuev^{1,2}, Mikhail N. Zamyatin², Vitaliy G. Gusarov²¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical
Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia² National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov
70 Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow 105203, Russia

Для цитирования: Н. В. Белобородова, Е. В. Зуев, М. Н. Замятин, В. Г. Гусаров. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 65–90. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1>. [На русск. и англ.]

For citation: Natalia V. Beloborodova, Eugene V. Zuev, Michael N. Zamyatin, Vitaliy G. Gusarov. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (6): 65–90. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-0-1>. [In Russ. and Engl.]

Резюме

Эпидемия COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 года в Китае, за несколько месяцев распространилась на все страны мира, приняв характер пандемии, число заболевших исчисляется миллионами. Механизмы патогенеза новой коронавирусной инфекции, вызванной неизвестным ранее вирусом SARS-CoV2, остаются недостаточно изученными. Для лечения COVID-19 применяют препараты разных групп, по мере появления опыта рекомендации регулярно пересматриваются. В условиях текущей пандемии важно предоставить специалистам актуальную информацию об эффективности и безопасности лечебных препаратов, применяемых для лечения пациентов с COVID-19, и о перспективных исследованиях в этой области.

Цель обзора — критический анализ опубликованных результатов лечения COVID-19 с использованием различных групп препаратов для выбора наиболее перспективных лекарственных средств.

Поиск источников провели по базам данных PubMed, Scopus, Cyberleninka, Clinical Trials, Cochrane Library и др., рассматривали преимущественно рандомизированные клинические исследования 2020 года, а также работы по изучению препаратов-претендентов. Материал статьи структурирован по механизму действия препаратов, содержит разделы противовирусной, иммуномодулирующей, антибактериальной терапии. В поиске новой перспективной мишени в лечении COVID-19 концентрировали внимание на матриксных металлопротеиназах (ММП), избыток которых ведет к разрушению внеклеточного матрикса, базальных мембран эпителия и эндотелия, способствует вторичному повреждению легочной ткани. В работе теоретически обосновали применение ингибиторов ММП на примере доксициклина, предложили протокол исследования для оценки эффективности нового подхода к лечению COVID-19.

Заключение. Лекарственных средств с доказанной эффективностью в отношении COVID 19 в настоящее время нет. Препараты с разными механизмами действия применяются не по показаниям, часто в комбинациях, в этих условиях трудно избежать суммирования побочных эффектов с неблагоприятными последствиями для пациента. Применение препаратов с недоказанной эффективностью оправдано лишь в рамках клинических исследований с последующим анализом и публикацией результатов, чтобы в случае успеха с уверенностью рекомендовать их большинству пациентов с COVID-19. Ключевые слова: COVID-19; противомаларийные средства; ингибиторы вирусных протеаз; противопаразитарные препараты; ингибиторы интерлейкинов; ингибиторы янус-киназ; интерфероны; плазма реконвалесценто; кортикостероиды; прокальцитонин; антибиотики; новая мишень; матриксные металлопротеиназы, доксициклин.

Ключевые слова: COVID-19; противомаларийные средства; ингибиторы вирусных протеаз; противопаразитарные препараты; ингибиторы интерлейкинов; ингибиторы янус-киназ; интерфероны

Адрес для корреспонденции:Наталья Владимировна Белобородова
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru**Correspondence to:**Natalia V. Beloborodova
E-mail: nvbeloborodova@yandex.ru

роны; плазма реконвалесценто́в; кортикостероиды; прокальцитонин; антибиотики; новая мишень; матриксные металлопротеиназы, доксициклин

Summary

The COVID-19 outbreak started in December 2019 in China has spread over all countries of the world within few month acquiring a pandemic nature, the incident population counting millions. The pathogenic mechanisms of the new coronaviral infection caused by never-before-seen virus SARS-CoV2 are yet to be studied. Various drugs are used for COVID-19 treatment and guidelines are continuously revised as new experience is acquired. In the current pandemic situation, it is important to provide specialists with latest information concerning efficacy and safety drugs for COVID-19 patients and promising research in this field.

The purpose of the review is to critically analyze published data on outcomes of COVID-19 treatment with various drugs including potentially promising drugs.

The search has been carried out through such databases as PubMed, Scopus, Cyberleninka, <https://www.globalclinicaltrialsdata.com>, <https://clinicaltrials.gov>, Cochrane Library; mostly, randomized clinical trials-2020 and papers dedicated to candidate drugs have been considered. The paper is structured based on the drug's action mechanism and contains parts dedicated to antiviral, immunomodulatory, and antibacterial therapies. Looking for a new promising target in COVID-19 treatment, the authors focus their attention on matrix metalloproteinases (MMP), which abundance results in the destruction of extracellular matrix, epithelial and endothelial basal membranes and leads to secondary lung tissue injury. The paper provides a theoretic justification of MMP inhibitor use by an example of doxycycline and offers an efficacy study protocol for the new approach to COVID-19 therapy.

Conclusion: as of now, there are no drugs which efficacy for COVID 19 has been proven. Drugs possessing multiple mechanisms of action are employed beside their specified indications, often in combinations; in this situation, additive side effects with adverse consequences for the patient can hardly be avoided. Administration of drugs with unproven efficacy may be justified only in clinical trials followed by subsequent analysis and publication of findings demonstrating that in case of success, recommendations for a majority of COVID-19 patients could be confidently issued.

Keywords: COVID-19; anti-malaria drugs; viral protease inhibitors; anti-parasitic drugs; interleukin inhibitors; Janus kinase inhibitors; interferons; convalescents plasma; corticosteroids; procalcitonin; antibiotics; new target; matrix metalloproteinases; doxycycline

<https://doi.org/110.15360/1813-9779-2020-4-0-1>

Введение

Эпидемия COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 года в Китае, за несколько месяцев распространилась на все страны мира, приняв характер пандемии. Массовые поступления пациентов с симптомами как обычной простуды, так и тяжелых вирусных пневмонитов привели к существенному повышению нагрузки на медицинские организации и персонал, потребовали срочного перепрофилирования коек и получения новых компетенций тысячами врачей различных специальностей. Решить эти задачи в кратчайшие сроки очень сложно, тем более что специфических методов лечения новой коронавирусной инфекции пока нет. В таких условиях особенно важно обеспечить возможность получения специалистами, участвующими в оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19, структурированной информации об эффективности и безопасности каждого из предлагаемых методов лечения, что и является целью данного обзора.

Многие механизмы патогенеза новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV2, остаются недостаточно изученными, но как и при других респираторных вирусных инфекциях (Influenza, MESR-CoV, SARS-CoV, RSV,

Introduction

The COVID-19 outbreak that started in December 2019 in China has spread over all countries of the world within few month acquiring a pandemic nature. Mass admissions of patients with symptoms varying from a common cold to severe viral pneumonitis raised drastically the load on health care institutions and staff and demanded urgent repurposing of beds and new competences to be acquired by thousands of physicians specializing in various fields. It is extremely difficult to address the issues within a very short time, especially since there are no specific methods to treat the new coronaviral infection, yet. In this situation, it is essential to provide specialists involved in medical aid to COVID-19 patients with structured information concerning efficacy and safety of each of suggested methods of treatment, and this is what this review is aimed at.

Many pathogenic mechanisms of the new coronaviral infection caused by SARS-CoV2 are yet to be studied; however, as in case of other respiratory viral infections (influenza, MESR-CoV, SARS-CoV, RSV, adenovirus, etc.), the disease clinical patterns and outcomes are generally determined by three main factors: virus direct action on the human body, peculiarities of the immune response including the

Adenovirus и др.), клиника и исход болезни в целом определяются тремя основными факторами: непосредственным воздействием вируса на организм человека, особенностями иммунного ответа, включая и его патологические формы, а также влиянием присоединяющейся бактериальной инфекции [1]. Соответственно, основными направлениями лечения COVID-19 является этиотропное, направленное на подавление активности возбудителя, патогенетическое, обеспечивающее коррекцию иммунного ответа, и антибактериальное [2].

В настоящее время основной перечень возможной этиотропной терапии, в соответствии с актуальной версией Временных рекомендаций МЗ РФ, включает препараты: Гидроксихлорохин, Хлорохин, Мефлохин, Азитромицин, Лопинавир/ритонавир, Рекомбинантные интерфероны, Умифеновир, Тоцилизумаб, Сарилумаб, Барицитиниб [2]. По эффективности при COVID-19 каждый из препаратов имеет ограниченную доказательную базу. Например, даже в отношении наиболее часто применяемого в мире и в России Гидроксихлорохина до сих пор нет убедительных данных высокого уровня качества лечения [3]. Принятая концепция назначения лекарств «off-label» является вынужденной мерой в условиях массового распространения этой вирусной инфекции. Решение о выборе препарата принимается после консилиума специалистов в каждой отдельной клинике, предпочтение отдается наиболее оправданному с клинической точки зрения препарату. За короткий срок в течение нескольких месяцев анонсировано около 1000 исследований в отношении лечения и диагностики COVID-19 [4], большинство из них касается именно фармакологической терапии.

Целью статьи — критический анализ опубликованных результатов лечения COVID-19 с использованием различных групп препаратов для выбора наиболее перспективных лекарственных средств. Материал структурирован по механизму действия препаратов от наиболее часто обсуждаемых к более редким.

Противовирусная терапия. Первая большая группа представлена препаратами, обладающими потенциальной противовирусной активностью в отношении SARS-CoV2, в нее включены лекарства с разными механизмами действия.

Группа противомаларийных средств. Основные препараты этой группы — это Хлорохин, Гидроксихлорохин и Мефлохин. Несколько исследований *in vitro* показали противовирусную активность Хлорохина и Гидроксихлорохина, как против SARS-CoV1, так и SARS-CoV2 [5–7]. Основным механизмом действия рассматривается ощелачивание эндо-

immunopathology development, and the influence of a secondary bacterial infection [1]. Therefore, the main directions in COVID-19 therapy are causal to suppress viral activity, pathogenic to ensure immune response correction, and antibacterial [2].

At present, according to the updated Temporary Guidelines of the RF Health Ministry, the basic list of possible causal treatments includes: Hydroxychloroquinum, Chloroquinum, Mefloquinum, Azithromycinum, Lopinavir/Ritonavir, Recombinant Interferons, Umifenovirum, Tocilizumab, Sarilumab, Baricitinib [2]. In terms of efficacy for COVID-19, each of the drugs has a limited body of evidence. For example, there are still no convincing high-quality data even for Hydroxychloroquinum that is most frequently used in the world including Russia [3]. The adopted concept of prescribing drugs on the 'off-label' basis is a forced measure in a situation of viral infection's vast spreading. The drug choice decision is taken after a conference of specialists in each particular hospital, the preferential drug being the one that is most justified from the clinical point of view. For a very short time, within few months only, about 1000 studies concerning COVID-19 treatment and diagnosis have been announced [4], a majority of them being dedicated to a pharmacological therapy.

The purpose of the review is a critical review of published data concerning efficacy of a therapy based on current guidelines and discussion of candidate drugs for the coronaviral infection. The paper is structured based on the drug's action mechanism going from most frequently to seldom discussed.

Antiviral Therapy. The first large group of antivirals includes drugs with a potential antiviral activity against SARS-CoV2 possessing different mechanisms of action.

The Group of Anti-Malaria Drugs. The main drugs of this group are Chloroquinum, Hydroxychloroquinum, and Mefloquinum. Several *in vitro* studies have shown antiviral activity of Chloroquinum and Hydroxychloroquinum both against SARS-CoV1 and SARS-CoV2 [5–7]. The main mechanism of action is considered to be alkalization of the virus-containing endosome to prevent binding to the lysosome, thus, obstructing virus entry into cytoplasm and subsequent propagation [8]. An additional influence on the viral activity is created thanks to its effect on zinc metabolism [9]. Most publications refer currently to 2 *in vivo* studies carried out. The study by Gao J. included 100 COVID-19 patients. The findings indicate a positive influence of Hydroxychloroquinum on the course of pneumonia: a better lung CT pattern, a shorter disease duration [10]. The other paper by Gautret P. including 36 patients has demonstrated a positive influence of Hydroxychloroquinum on the viral load measured by PCR as well as synergy with

сомы, содержащей вирус, и предотвращение ее связывания с лизосомой, чем создается препятствие к выходу вируса в цитоплазму и его последующему размножению [8]. Дополнительное влияние на вирусную активность создается за счет воздействия на метаболизм цинка [9]. В настоящее время в большинстве публикаций ссылаются на 2 проведенных исследования *in vivo*. В исследование Gao J. было включено 100 пациентов с COVID-19. Результаты указывают на положительное влияние Гидроксихлорохина на течение пневмонии: улучшение КТ-картины легких, сокращение срока заболевания [10]. В другой работе Gautret P. с участием 36 пациентов продемонстрировано положительное влияние Гидроксихлорохина на степень вирусной нагрузки, измеренной методом ПЦР, а также его синергизм с Азитромицином [11]. Ограничением данной работы служит малый размер выборки, соответственно, высокая вероятность ложноположительных результатов. При решении вопроса о целесообразности применения Гидроксихлорохина важное значение имеет его способность вызывать угрожающие жизни нарушения сердечного ритма, которые можно и нужно прогнозировать и предупреждать с помощью ЭКГ мониторинга. При массовом поступлении пациентов в стационары с ограниченными ресурсами выполнить эти требования сложно, но этот фактор важен, и он может быть основной причиной тех различий в частоте летальных исходов, которые имеются в доступной литературе. Из группы противомаларийных средств в перечень препаратов в Методических рекомендациях МЗ РФ для лечения COVID-19 включен также Мефлохин, однако пока в опубликованных научных данных нам не удалось найти подтверждения его эффективности. Порядка двадцати исследований анонсировано для дальнейшего изучения препаратов этой группы, возможно, результаты этих работ обеспечат медицинское сообщество доказательной базой.

Ингибиторы вирусных протеаз. Большинство препаратов, исследуемых для лечения COVID-19, это средства, применяемые ранее для лечения других вирусных инфекций, таких как ВИЧ или Гепатит В. Механизм их действия заключается в подавлении активности вирусных протеаз, что замедляет или подавляет репликацию вируса в клетках. Комбинация Лопинавир/Ритонавир (Lopinavir/Ritonavir) включена в Российские рекомендации, но в настоящее время также нет доказательств ее эффективности в отношении SARS-CoV2. Основным действующим компонентом является Лопинавир, тогда как Ритонавир служит бустером для увеличения концентрации Лопинавира. Ранние работы были направлены на из-

Azithromycinum [11]. The limitation of this paper is a small sample size and, consequently, a high probability of false-positive results. In decision making on Hydroxychloroquinum usefulness, the ability of the drug to cause life-threatening arrhythmias, which can and must be foreseen and prevented with the help of ECG-monitoring, is important. These requirements might hardly be considered in cases of mass admissions of patients to hospitals with limited resources, but this factor could be more significant being the probable main cause of differences in lethal outcome incidence encountered in available literature. Another drug that belongs to the group of anti-malaria drugs included in the Ministry of Health of Russian Federation Guidelines' list of drugs for COVID-19 is Mefloquinum, though we have failed to find proof of its efficacy in published scientific data. About twenty studies have been announced for further investigation of drugs from this group, so there is a possibility that their findings will provide the medical community with a body of evidence.

Viral Protease Inhibitors. Most of the drugs investigated as COVID-19 therapy candidates are drugs used earlier for other viral infections such as HIV or Hepatitis B. Their mechanism is to suppress viral protease activity to slow down or inhibit virus replication in cells. The Lopinavir/Ritonavir combination has been included in the Russian Guidelines; however, as of today, its efficacy for SARS-CoV2 has not been proven, too. The main active ingredient is Lopinavir while Ritonavir serves as a booster to increase Lopinavir concentration. Earlier papers were aimed at investigating the Lopinavir/Ritonavir effect in respect of other coronavirus strains (MERS, SARS-CoV); those papers discussed its efficacy, but it has always been complimentary to conventional therapy — as a rule, to Ribavirinum. Hence, its real efficacy in respect of coronaviruses has remained dubious [12, 13]. At present, a few studies related to SARS-CoV2 have been completed. The randomized clinical study by Cao et al., 2020, included 199 patients with confirmed COVID-19 diagnosis. A statistical analysis did not show differences in the disease dynamics between the group that received conventional therapy and the group that received complimentary Lopinavir/Ritonavir. A modified analysis revealed an insignificant difference in the number of days before occurrence of clinical improvement signs [14]. Another study by Cai et al., 2020, included 298 patients, but finally no significant benefits from the use of Lopinavir/Ritonavir were found [15]. It is difficult to interpret Lopinavir/Ritonavir efficacy based on findings of some other study because of their ambiguous design [16, 17].

There is one more representative drug with a potential efficacy against COVID-19, the Favipiravir. 80 patients participated in a small study: a

учение действия Лопинавир/Ритонавира в отношении других штаммов коронавируса (MERS, SARS-CoV), в этих работах речь шла о его эффективности, но данный препарат всегда добавлялся к стандартной терапии, как правило, к Рибаверину. В связи с этим его истинная эффективность в отношении коронавируса оставалась до конца не выясненной [12, 13]. В настоящее время завершено несколько работ в отношении SARS-CoV2. В рандомизированном клиническом исследовании Cao et al., 2020 приняли участие 199 пациентов с подтвержденной COVID-19. Статистический анализ не показал различий в отношении динамики заболевания между группами при стандартном лечении и при добавлении Лопинавир/Ритонавира. Модифицированный анализ показал незначительную разницу в количестве дней до появления признаков улучшения клинического состояния [14]. В другом исследовании Cai et al., 2020 приняло участие 298 пациентов, но в итоге также не выявлено существенных преимуществ от применения Лопинавир/Ритонавира [15]. Интерпретировать эффективность Лопинавир/Ритонавира по данным некоторых других исследований сложно из-за их неоднородного дизайна [16, 17].

Еще один представитель ингибиторов вирусных протеаз с потенциальной эффективностью в отношении COVID-19 — это Фавипиравир (Favipiravir). В небольшом исследовании приняли участие 80 пациентов: группу Фавипиравира ($n=35$) сравнивали с Лопинавир/Ритонавиром ($n=45$) [18]. Фавипиравир показал более короткое время «освобождения» от вируса (18–21 сут.) по сравнению с группой без Фавипиравира (27 сут.), $p<0,001$. Положительная динамика картины легких по данным КТ также отмечена чаще при лечении Фавипиравиром (32/35, 91,4%) по сравнению с Лопинавир/Ритонавиром (28/45, 62,2%), $p<0,004$. Ограничениями данной работы служат небольшой размер выборки, отсутствие рандомизации и контроля.

Для изучения Ремдесивира (Remdesivir) при COVID-19 в настоящее время анонсировано шесть исследований. Ранее его противовирусная активность в отношении SARS-CoV и MERS-CoV была показана *in vitro*, а также в экспериментах на животных, но положительный эффект в подавлении репликации вируса MERS-CoV и проявлений заболевания был документирован лишь в случаях раннего начала лечения, не позднее чем через 12 часов после заражения, или при введении препарата до заражения [19]. Если экстраполировать эти данные на вирус SARS-CoV2, когда в реальности интервалы между заражением, появлением первых симптомов и началом лечения исчис-

Favipiravir ($n=35$) group was compared versus a Lopinavir/Ritonavir group ($n=45$) [18]. Favipiravir demonstrated shorter period of virus eradication (18–21 days) compared to the group without Favipiravir (27 days), $P<0.001$. A positive dynamics of CT lung pattern was also noted more frequently in case of Favipiravir therapy (32/35, 91.4%) versus Lopinavir/Ritonavir (28/45, 62.2%), $P=0.004$. The limitations of that paper include small sample and absence of randomization and control.

Six studies have been announced to investigate Remdesivir for COVID-19. Earlier, its anti-viral activity against SARS-CoV and MERS-CoV has been demonstrated *in-vitro* and in experiments on animals, but its positive effect in suppressing MERS-CoV replication and disease presentation has been documented only in cases of early commencement of therapy — not later than 12 hours after infection, or when the drug was administered before infection [19]. If these data are extrapolated to SARS-CoV2, when in reality the intervals between infection, presentation of first symptoms and commencement of treatment are days rather than hours, one can hardly expect a significant effect in Remdesivir studies in sick people. At the end of May 2020, however, a preliminary report on positive results of Remdesivir application in the most complex category of COVID-19 critical-state patients was published. The randomized blind study of the US National Health Institute included 1059 COVID-19 patients who required oxygen therapy or various respiratory support variants, of whom 538 received Remdesivir and 521 — placebo. Upon receipt of intermediate data showing reduction of the average recovery period in the main group, the Expert Monitor Panel recommended unblocking and publishing the findings before study completion.

In the group that received Remdesivir (200 mg during the first 24 hrs., thereafter, 100 mg/day *i/v*), a faster resolution of coronaviral infection versus the placebo group was observed (11 days vs. 15 days, $P<0.001$). The Kaplan-Meier 14-day mortality also differed in the Remdesivir group compared to placebo (7.1 vs 11.9%, OR 0.70; 95% CI 0.47–1.04) [20]. This study as well as other clinical studies of Remdesivir are continuing.

Anti-SARS-CoV-2 Plasma from Convalescents.

In most countries where the epidemic has developed, curative properties of plasma from donors who have been ill and recovered are being investigated. The background to this issue is the finding of the 2015 meta-analysis that included 27 studies proving this method's efficacy in reducing mortality from other severe viral infections including coronaviral ones (SARS-CoV1, MERS) [21]. At the same time, it could be important to note that initially seronegative patients responded to the treatment much better than patients who had antibodies. The length of hospital stay did not exceed 22 days in 67% of seronegative

ляются не часами, а днями, сложно ожидать ярко выраженного эффекта в исследованиях Ремдесивира у заболевших людей. В то же время, в конце мая 2020 г. опубликован предварительный отчет о положительных результатах применения ремдесивира у наиболее сложной категории пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии. В рандомизированное слепое исследование Национального института здоровья США включено 1059 пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородотерапии или различных вариантах респираторной поддержки, из них 538 получали Ремдесивир и 521 — плацебо. В связи с получением промежуточных данных о сокращении среднего времени выздоровления в основной группе Совет экспертов-мониторов рекомендовал разблокировать и опубликовать результаты до завершения исследования.

Так, в группе получавших Ремдесивир (200 мг в первые сутки, далее по 100 мг/сут., внутривенно) отмечено более быстрое разрешение коронавирусной инфекции по сравнению с группой плацебо (11 дней vs. 15 дней, $p < 0,001$). Оценки летальности по методу Каплана-Мейера на 14 день лечения также различались: в группе Ремдесивир по сравнению с плацебо (7,1 vs 11,9%, отношение рисков 0,70; 95% ДИ 0,47–1,04) [20]. Это и ряд других клинических исследований Ремдесивира продолжаются.

Анти-SARS-CoV-2 плазма реконвалесценто в большинстве стран с развившейся эпидемией изучаются лечебные свойства плазмы от переболевших и выздоровевших доноров. Обоснованием служат результаты мета-анализа 2015 года, в которое было включено 27 исследований, доказавших эффективность данного метода в снижении смертности при лечении других тяжелых вирусных инфекций, в том числе коронавирусной (SARS-CoV1, MERS) [21]. В то же время, немаловажным является тот факт, что пациенты, исходно без собственных специфических антител (серонегативные) значительно лучше отвечали на лечение, чем пациенты с имеющимися антителами. Так, продолжительность госпитализации не превышала 22 сут. у 67% серонегативных против 20% серопозитивных, $p = 0,001$. Раннее начало лечения, до 14 суток от первых симптомов, улучшало вероятность выписки в течение 22 дней после поступления (58 против 16%; $p < 0,001$).

В отношении COVID-19 в настоящее время завершены пилотные исследования с малым объемом выборки. Так, в работе Chenguang S. et al. принимало участие 5 пациентов, получивших иммунную плазму как метод лечения [22]. После ее переливания отмечена положительная динамика клинических и лабора-

patients vs. 20% of seropositive patients, $P = 0.001$. Early commencement of treatment — within 14 days from the first symptoms — improved the probability of discharge within 22 days from admission (58 vs. 16%; $P < 0.001$).

In respect to COVID-19, pilot sample-limited studies have been completed now. 5 patients receiving immune plasma as a method of treatment participated in the study by Chenguang S. et al. [22]. After transfusion, positive dynamics of clinical and laboratory (inflammation markers) indicators as well as findings of instrumental methods (CT pattern of the lungs) was noted; IgM and IgG values before and after transfusion were given. The limitation of that study is that all participants concurrently received different antiviral and pathogenic therapy including extracorporeal treatment, and there was no comparison group in the study, so the efficacy of findings cannot be judged properly. A similar work was carried out by Kai Duran et al., the number of patients being $n = 10$. Same as in the previous study, the authors observed significant improvement of clinical, instrumental, and laboratory indicators in patients after immune plasma transfusion [23], but there was no comparison group in that study either.

The limitations of the convalescent plasma transfusion method are high cost, complex support logistics, and a rather short time of effect. In addition to absence of a body of evidence, a serious limitation for a wide-scale introduction of this method is its complications such as post-transfusion lung injuries, allergic reactions, volume overload [24]. As time passes, there are continuously more recovered patients — potential donors; about 40 studies have been planned for the nearest future to investigate the efficacy of convalescent plasma transfusion; if positive results are obtained this method might become more on demand and immediately available.

Other Drugs Suppressing Virus Replication.

The ability to suppress SARS-CoV2 replication in vitro has been proven for a number of other chemical compounds. Such drugs include anti-parasitic drugs — Ivermectin and Nitazoxanide, the activity of which was proven in vitro in respect of Coronavirus family. It has been shown that when Ivermectin was used in a concentration of 5mcM, which is not toxic for cells, a 99.98% decrease of viral RNA was achieved in experimental samples. For Nitazoxanide, MIC-50 (the 50% minimal inhibitory concentration) was also quite low being less than 1 mg/ml for the virus cell culture [25, 26].

Clevudine — a reverse transcriptase inhibitor — is known as a drug for hepatitis B and a retroviral infection. In the past, a number of papers indicated its in vitro activity in respect of other viruses, too, such as SARS-CoV, MERS-CoV [27]. At present, this drug is under investigation as regards its possible use to suppress SARS-CoV2 replication.

торных (воспалительные маркеры) показателей, а также данных инструментальных (КТ картина легких) методов, приведены данные об уровнях IgM и IgG до и после трансфузии. Ограничением данной работы служит тот факт, что все участники одновременно получали различную противовирусную и патогенетическую терапию, в том числе — с применением экстракорпоральных методов, в исследовании отсутствовала группа сравнения, что не позволяет объективно оценить эффективность результатов. Похожая работа проведена Kai Duran et al. с числом пациентов $n=10$. Как и в предыдущей работе, авторы отметили значимое улучшение клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов после переливания иммунной плазмы [23], но и в этой работе также отсутствовала группа сравнения.

Ограничением метода переливания плазмы реконвалесцентов служит его высокая стоимость, сложная логистика обеспечения, достаточно непродолжительный период эффекта. Кроме отсутствия доказательной базы, серьезным ограничением для широкого внедрения данного метода называют те осложнения, которые наблюдаются при применении данного метода. К ним относятся посттрансфузионные повреждения легких, аллергические реакции, объемная перегрузка [24]. С течением времени появляется все больше переболевших пациентов — потенциальных доноров, в ближайшее время запланировано около 40 исследований для изучения эффективности переливания плазмы реконвалесцентов, в случае получения положительных результатов метод может стать более востребованным и доступным.

Другие препараты, подавляющие репликацию вирусов. Для ряда других химических соединений также доказана способность подавлять *in vitro* репликацию вируса SARS-CoV2. К этой группе относятся противопаразитарные препараты Ивермектин (Ivermectin) и Нитазоксанид (Nitazoxanide), подтвердившие свою активность *in vitro* в отношении вирусов семейства Coronavirus. Показано, что при использовании Ивермектина в концентрации 5 мкМ, которая не токсична для клеток, в экспериментальных образцах достигалось снижение содержания вирусной РНК на 99,98%. Для Нитазоксанида МПК₅₀ (минимальная подавляющая концентрация 50%) также была довольно низкой и составила для культуры клеток вируса менее 1 мкг/мл [25, 26].

Клевудин (Clevudine) — ингибитор обратной транскриптазы, известен как препарат для лечения гепатита В и ретровирусной инфекции. В прошлом ряд работ указывали на его активность *in vitro* в отношении и других вирусов,

Immunomodulatory Therapy. Among various drugs there are quite few candidates for a pathogenic therapy of COVID-19. First of all, these are drugs affecting immune reactivity. Currently, most scientific communities consider the main mechanism of tissue injury during COVID-19 as the excessive immune responses of the body while the so-called lytic properties of the virus are much less pronounced. In this connection, interest in drugs possessing immunosuppressing properties has increased.

Corticosteroids. It is commonly known that corticosteroids are widely used to treat autoimmune and other diseases related to immune system hyperactivity state. It has been established that during coronaviral infection progression, the level of injury of organs, first of all, lung tissue is also a presentation of an excessive immune response, which is often metaphorically called a 'cytokine storm'. In spite of some contradictory data, corticosteroids hold a firm place in the treatment of coronaviral infection patients, especially during a shock induced by SARS-CoV2 [28–29]. The efficacy of anti-inflammatory hormones is most likely dependent on the disease period during which the therapy is commenced as well as on the degree of involvement of bacterial pathogens. During previous SARS-CoV and MERS epidemics, many studies were also dedicated to this topic. A retrospective observational study reported about 309 adults with severe MERS, almost half of whom (49%) received a corticosteroid therapy. Statistical analysis found no difference between the groups in 90-day mortality, but there was a statistically significant slowing down of virus elimination in the steroid therapy group (adjusted HR, 0.35; 95% CI, 0.17–0.72; $P=0.005$) [30]. In another study, 9 out of SARS 16 who received a hydrocortisone therapy had a higher level of viremia compared to the control group [31]. In the Rong-Chang Chen's study, all SARS-CoV patients ($n=401$) were divided into 2 groups: highly severe and moderately severe. Later, some patients from each group received a corticosteroid therapy with the average dose of methylprednisolone equal to 1000 mg. The primary analysis of all patients did not show benefits of the steroid therapy inclusion; however, a separate analysis of the highly severe group revealed reduced mortality and a shorter length of hospital stay [32]. A few studies were completed already during COVID-19, but their findings have failed to give a clear-cut answer concerning usefulness of a steroid hormonal therapy. For example, the study by Lei Zha et al. included 31 patients, 11 of whom received a methylprednisolone therapy; the end points were the virus elimination time, the length of hospital stay, and dynamics of symptoms. That study did not discover advantages of corticosteroids in the treatment of COVID-19 [33]. The study was ambiguous because all patients had ini-

таких как SARS-CoV, MERS-CoV [27]. В настоящее время этот препарат находится на этапе изучения возможностей его использования для подавления репликации вируса SARS-CoV2.

Иммуномодулирующая терапия. Среди лекарственных препаратов разных групп также немало претендентов для патогенетической терапии COVID-19, и в первую очередь — это препараты, влияющие на иммунореактивность. Сегодня большинством научных сообществ принято считать, что основным механизмом повреждения тканей при COVID-19 является избыточный иммунный ответ организма, а так называемые литические свойства вируса выражены в гораздо меньшей степени. В связи с этим вырос интерес к лекарственным препаратам со свойствами иммуносупрессоров.

Кортикостероиды. Кортикостероиды, как известно, широко применяются для лечения аутоиммунных и других заболеваний, связанных с состоянием гиперактивности иммунной системы. Установлено, что при прогрессировании коронавирусной инфекции степень повреждения органов, в первую очередь, легочной ткани, тоже является проявлением избыточного иммунного ответа, который часто образно называют «цитокиновым штормом». Несмотря на ряд противоречивых данных, кортикостероиды занимают прочное место в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно при шоке, индуцированном SARS-CoV2 [28–29]. Вероятнее всего, эффективность противовоспалительных гормонов зависит от периода заболевания, в котором начата терапия, и от степени вовлечения бактериальных патогенов. В периоды предыдущих эпидемий SARS-CoV и MERS многие работы были также посвящены этой теме. В ретроспективном обсервационном исследовании сообщалось о 309 взрослых с тяжелым MERS, почти половина из которых (49%) получала кортикостероидную терапию. Статистический анализ не выявил разницы в 90-дневной летальности между группами, но существовала статистически значимое замедление выведение вируса в группе стероидной терапии (adjusted HR, 0,35; 95% CI, 0,17–0,72; $p=0,005$) [30]. В другой работе 9 из 16 пациентов с SARS, получавшие терапию гидрокортизоном, имели более высокий уровень виремии по сравнению с пациентами в группе контроля [31]. В работе Rong-Chang Chen все пациенты с SARS-CoV ($n=401$) были разделены на 2 группы: более тяжелые и средней тяжести. В дальнейшем часть пациентов из каждой группы получала кортикостероидную терапию, дозы метилпреднизолона составили в среднем 1000 мг. Первичный анализ всех пациентов не показал преимуществ добавления стероидной терапии, однако

tially mild symptoms of the coronaviral infection and none of the patients in either group developed ARDS.

Nowadays, over ten studies are underway to investigate justification of corticosteroids during COVID-19. The genome-associated effects of inhaled glucocorticoids indicate complex mechanisms of action of this group of drugs [34]. Together with absence of data when the therapy should commence and what is the disease period during which it would be most effective, it is rather difficult to standardize treatment. Summing up the data on the use of corticosteroids for COVID-19 treatment, it can be concluded that no convincing evidence for efficacy of this type of therapy has been obtained, yet. Anyhow, the corticosteroid therapy is more justified in a severe course of the disease, when ARDS develops, first of all, as a part of refractory septic shock therapy.

Interleukin-6 (IL-6) Inhibitors. Interleukin-6 is the most extensively studied cytokine capable of augmenting the damaging action of immune response mediators in respect of host tissues. Drugs of the class of IL-6 inhibitors are used for diseases with the autoimmune component, for example, rheumatoid arthritis. It is known that COVID-19 activates systemic inflammation accompanied with excessive release of cytokines including IL-6, too, representing a theoretic background for use of inhibitory drugs. In clinical practice, the most commonly used drug is Tocilizumab. The guidelines on its usage are based on published positive results of individual clinical cases (the case/control study design) during treatment of COVID-19 patients [35, 36]. There are still no completed clinical trials proving efficacy of this drug, its optimal dose and route of administration during COVID 19, therefore, in each particular case, Tocilizumab usage requires a collegiate assessment and decision by a panel. The more so that the range of the described side effects of the drug is rather various, and encompasses elevated liver transaminase levels, thrombocytopenia, neutropenia, the most hazardous complications being an overlay of bacterial and fungal infections [37].

The efficacy of Siltuximab for COVID-19 has not been determined, too. The preprint authors report a decrease of laboratory inflammation markers in COVID-19 patients ($n=21$), who were treated with Siltuximab; however, an improved clinical status was achieved in one third of patients (7/21, 33%) only while the condition of 5 patients out of 21 (24%) aggravated [38]. New clinical studies of IL-6 inhibitors have been initiated [39], in particular, in the published data available on Sarilumab there is information about completion of phase-2 clinical trial. The trial included 222 patients, of them — 145 received Sarilumab and 77, the control group, — placebo. Among the preliminary findings of comparison between the groups, the researchers men-

отдельный анализ группы с тяжелым течением выявил снижение уровня смертности и укорочение сроков пребывания в стационаре [32]. Уже и при COVID-19 завершены некоторые исследования, но их результаты также не дали однозначного ответа на вопрос о целесообразности терапии стероидными гормонами. Так, например, в исследование Zha L. et al. включен 31 пациент, из которых 11 получили терапию метипреднизолоном; конечными точками служили время элиминации вируса, длительность госпитализации, динамика симптомов. В данной работе не выявлено преимуществ кортикостероидов в лечении COVID-19 [33]. Неоднозначность данной работы состоит в том, что все пациенты исходно имели легкие симптомы коронавирусной инфекции, в обеих группах ни у одного из пациентов не развился ОРДС.

В настоящее время продолжают более десятка работ по изучению обоснованности гормональной терапии COVID-19. Геном-ассоциированные эффекты ингаляционных кортикостероидов указывают на сложные механизмы действия препаратов данной группы [34]. В совокупности с отсутствием данных о том, когда начинать терапию и в какой период болезни она будет наиболее эффективна, возникают большие трудности в стандартизации лечения.

Обобщая данные по применению кортикостероидов в лечении COVID-19, можно сделать вывод, что пока не получено убедительных доказательств эффективности данного вида терапии. Так или иначе, кортикостероидная терапия более оправдана в тяжелых случаях течения заболевания, при развитии ОРДС, и прежде всего — в терапии рефрактерного септического шока.

Ингибиторы интерлейкина-6 (IL-6). Интерлейкин-6 — наиболее изученный провоспалительный цитокин, способный усиливать повреждающее действие медиаторов иммунного ответа в отношении собственных тканей. Препараты класса ингибиторов IL-6 используются при лечении заболеваний с аутоиммунным компонентом, например, при ревматоидном артрите. Известно, что COVID-19 также активирует системное воспаление с избыточным выбросом цитокинов, в том числе IL-6, что является теоретической предпосылкой к использованию лекарств из группы ингибиторов IL-6. В клинической практике наиболее широко используется Тоцилизумаб (Tocilizumab). Рекомендации по его применению основаны на опубликованных положительных результатах отдельных клинических наблюдений (дизайн: случай-контроль) при лечении пациентов с COVID-19 [35, 36]. Пока нет завершенных клинических испытаний для подтверждения эффективности данного препарата, его оптималь-

tion decreased SRP (79% vs 21%), lower dependence on MLV (9% vs 27%), a higher percent of clinical improvements (59% vs 41%), and reduced mortality (23% vs 27%) [40].

Interleukin-1 (IL-1) Inhibitors. Another anti-inflammatory cytokine — Interleukin-1, is known mostly for its involvement in the immune-mediated tissue injury. The general background for use of this group of drugs is similar to that of IL-6 inhibitors. IL-1 inhibitor Anakinra is used as a drug for rheumatoid arthritis while in COVID-19 patients its potency as a complementary drug to the standard therapy is investigated. In the study by Giulio Cavalli et al, 29 patients received Anakinra in a combined therapy for the coronaviral infection and were compared against the standard therapy group. Positive results were obtained as regards 21-day survival (90% vs 56%) and time without MLV (72% vs 50%) [41].

Janus Kinase Inhibitors. Janus kinases are chemical molecules regulating signaling of cytokines, including anti-inflammatory; nowadays they are used most widely in the rheumatoid arthritis therapy [42]. One of drugs from this group is mentioned in literature in relation to COVID-19 therapy more frequently than others: it is Baricitinib. Along with its anti-inflammatory effect, its mediated anti-viral action through endocytosis suppression, which has been studied in drugs of this group, is considered [43]. In the study by F. Cantini et al., Baricitinib improved SpO₂, PaO₂/FiO₂, abated fever, decreased the MEWS score, and the level of C-reactive protein; the authors also noted good tolerance of the therapy [43]. The limitations of this study include small sample and absence of randomization. A number of studies have been initiated, which cover other drugs from the group of Janus kinase inhibitors: Ruxolitinib [44], Acalabrutinib [45], Tofacitinib [46], their findings will be known later.

One of the drugs from this group — namely, Baricitinib — is included in the Russian guidelines on COVID 19 treatment; nevertheless, it should be emphasized that the current literatures contains no convincing scientific evidence proving efficacy and safety of using drugs from the Janus kinase group for the treatment of COVID-19 patients.

Interferons of the 1st Type (IFN -1), Alpha, Beta. The anti-viral effect of interferons has been known since 1957 [47]. For dozens of years this issue was thoroughly studied for each type of interferons (IFN). The current belief is that these are interferons-alpha and beta (INF-a, INF-b) that feature the main anti-viral activity while such activity is less typical for IFN-gamma (IFN-γ) [48]. IFN-a and INF-b drugs were used and studied during previous coronaviral epidemics and contradictory results concerning their efficacy were obtained [49–51]. During the current coronaviral pandemic,

ной дозы и режима введения при COVID-19, поэтому использование Тоцилизумаба в каждом конкретном случае требует коллегиальной оценки и комиссионного решения. Тем более, что спектр описанных побочных действий препарата довольно широк и включает повышение печеночных трансаминаз, тромбоцитопению, нейтропению, а среди наиболее грозных осложнений — присоединение бактериальных и грибковых инфекций [37].

Эффективность в отношении COVID-19 Силтуксимаба (Siltuximab) также не определена. Авторы препринт-публикации сообщают о снижении лабораторных маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 ($n=21$), леченных Силтуксимабом, но улучшение клинического состояния достигнуто лишь у трети (7/21, 33%) пациентов, в то время как у 5 из 21 (24%) пациентов состояние ухудшилось [38]. Иницированы новые клинические исследования ингибиторов IL-6 [39], в частности, из доступных данных по препарату Сарилумаб (Sarilumab) существует информация о завершении 2-й фазы клинического испытания. В исследование включено 222 пациента, из которых 145 получали Сарилумаб, а 77 в группе контроля — плацебо. Из предварительных результатов сравнения групп исследователи называют уменьшение СРБ (79 vs 21%), снижение зависимости от ИВЛ (9 vs 27%), более высокий процент клинических улучшений (59 vs 41%) и более низкую летальность (23 vs 27%) [40].

Ингибиторы Интерлейкина-1 (IL-1). Еще один провоспалительный цитокин Интерлейкин 1 наиболее известен как участник иммуноопосредованного процесса повреждения тканей. Общее теоретическое обоснование к применению препаратов данной группы сопоставимо с ингибиторами IL-6. Ингибитор IL-1 Анакинра (Anakinra) используется как препарат в лечении ревматоидного артрита, а у пациентов с COVID-19 изучаются его возможности в качестве дополнения к стандартной терапии. В работе Giulio Cavalli et al., 29 пациентов получали Анакинру в комплексном лечении коронавирусной инфекции и сравнивались с группой стандартной терапии. Получены положительные результаты в отношении 21-дневной выживаемости (90 vs 56%) и времени без ИВЛ (72 vs 50%) [41].

Ингибиторы Янус-киназ. Янус-киназы — химические молекулы, регулирующие сигнализацию цитокинов, в том числе — провоспалительных, в настоящее время наиболее широко используются при лечении ревматоидного артрита [42]. Один из препаратов данной группы в отношении лечения COVID-19 упоминается в литературе чаще других — это Барicitиниб (Baricitinib). Наряду с противовоспалительным эффектом рассматривается его опосредованное

no consensus has formed as regards the necessity of using IFN in COVID-19 treatment. This type of drugs is included in the Russian guidelines on COVID 19 treatment, by the US National Health Institute's guidelines show 'no' sign against IFN use due to absence of convincing evidence of its efficacy [2, 52]. IFN is a broad-range drug, as a rule, used in a combination with other medicines. In published studies, IFN is applied as a component of a combined drug therapy, so it is difficult to single out its isolated positive effect. In the study by Ivan Fan-Ngai Hung, et al, the Lopinavir/Ritonavir+Ribavirinum+IFN-beta-1b combination demonstrates better results in COVID-19 treatment compared to the Lopinavir/Ritonavir+Ribavirinum therapy without interferon [53]. In the group with IFN addition, virus elimination occurred earlier: on day 7 vs. day 12 in the control group, $P=0.0010$. A clinical improvement was observed noticeably faster, too: according to SOFA from day 3 vs. from day 8 in the control group, $P=0.041$, the length of hospital stay was half shorter (9 days vs. 14.5 days, $P=0.016$). By the way, the updated guidelines of the US National Health Institute on COVID-19 treatment recommend electing not to use Lopinavir/Ritonavir or other HIV protease inhibitors due to adverse pharmacodynamics and negative findings of clinical trials [<https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>].

In a study investigating IFN influence on cell cultures infected with SARS-CoV2, both IFN (INF-a and INF-b) demonstrated strong activity in reducing virus concentration within the range of 1 to 50 IU/ml, INF-b possessing a greater activity vs. INF-a *in vitro*. The available dosage forms of interferons allow achieving the above blood concentrations [54]. A quite high safety profile of such drugs has been verified in studies in disseminated sclerosis and hepatitis treatment. Nevertheless, it should be noted that adverse effects remain, especially in the group of INF-b, which application, according to some data, increases the risk of stroke 1.8-fold, the probability of depression — 1.3-fold, migraine — 1.8-fold, etc. [55]. Among the side effects of INF-a that was used to treat hepatitis in children, only cold symptoms were observed [56]. Today, the data concerning interferons' efficacy in respect of COVID-19 are ambiguous; Ministry of Health of Russian Federation Guidelines mention application of alpha-IFN drugs only as a possible specific prophylaxis of infection during diabetes mellitus [], otherwise, it is justified only within a research or upon physicians' agreement (a case conference).

At present, the data on IFN efficacy in respect of COVID-19 are ambiguous, hence, its use is justified only within a research or upon physicians' agreement (a case conference).

Other Immunosuppressive Drugs. Investiga-

противовирусное действие за счет подавления эндоцитоза, изученное у представителей данной группы лекарств [43]. Так, в исследовании F. Santini et al Барицитиниб улучшал значения SpO_2 , PaO_2/FiO_2 , снижал выраженность лихорадки, значения шкалы MEWS, содержание С-реактивного белка, авторы отметили также хорошую переносимость терапии [43]. Ограничением данной работы служат малый размер выборки и отсутствие рандомизации. Иницирован ряд работ, включающий другие препараты группы ингибиторов Янус-киназ: Руксолитиниб (Ruxolitinib) [44], Акалбрутиниб (Acalabrutinib) [45], Тофацитиниб (Tofacitinib) [46], результаты которых станут известны позднее.

Один из препаратов этой группы, а именно Барицитиниб, включен в Российские рекомендации по лечению COVID 19, однако следует подчеркнуть, что в настоящее время в литературе нет убедительных научных данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения средств группы Янус-киназ для лечения пациентов с COVID-19.

Интерфероны 1-го типа (IFN-1), Альфа, Бета. О противовирусном действии интерферонов известно с 1957 года [47]. На протяжении десятилетий данный вопрос изучался детально для каждого типа интерферонов. В данный момент считается, что основной противовирусной активностью обладают Интерфероны альфа и бета (INF- α , INF- β), тогда как для интерферона гамма (INF- γ) такая активность менее характерна [48]. Препараты INF- α и INF- β применялись и исследовались во время предыдущих коронавиральных эпидемий, получены противоречивые результаты об их эффективности [49–51]. Во время текущей коронавирусной пандемии также не сформировалось единого мнения о необходимости интерферонов для лечения COVID-19. Данный тип лекарств включен в Российские рекомендации по лечению COVID 19, но в рекомендациях Национального института здоровья США стоит значение «против» использования INF-1 ввиду отсутствия убедительных доказательств эффективности [2, 52]. Интерферон неспецифичен и, как правило, используется в комбинации с другими лекарственными средствами. В опубликованных исследованиях интерферон применяют как один из компонентов комбинированной лекарственной терапии, в связи с чем трудно выделить его изолированный положительный эффект. В работе Ivan Fan-Ngai Hung et al, комбинация препаратов Лопинавир/Ритонавир+Рибавирин+Интерферон-бета-1b, показывает лучшие результаты в лечении COVID 19 в сравнении с лечением Лопинавир/Ритонавир+Рибавирин без интерферона [53]. В группе с добавлением Интерферона элиминация вируса происходила раньше, уже

tions have been requested to study other drugs suppressing the immune response and presumably capable of abating virus-initiated injury of host tissues. For instance, IFX-1 contains monoclonal antibodies to C5a component of the complement system. Its ability to suppress excessive inflammation is yet only planned to study [57]. Quite a lot of studies are aimed at investigating mesenchymal stem cells (MSC). MSC immunomodulatory and anti-inflammatory properties during treatment of respiratory diseases were confirmed in 17 completed clinical studies, and over 70 more studies are currently registered to study them further [58]. Dozens of drugs are under investigation as candidates for COVID-19 therapy including sartans, antiaggregants, statins, iron complexing agents (disulfiram), tranexamic acid, etc. Various mechanisms of antiviral and immunomodulatory activity are discussed as points of application of these drugs. It should be concluded that in the absence of scientific proof of such drugs' benefit during COVID-19, their application would be expedient only within the pathology such drugs have been developed for and studied, i. e. if medically indicated.

Antibiotic Therapy during COVID-19. Prescription of antibiotics during viral infections have long been a topic of discussion and always requires a justified decision even in case of common ARVI or influenza, and needs special attention during a coronaviral infection in the pandemic situation.

On the website of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (<http://bsac.org.uk/>) it is pointed out that serious bacterial infections might be missed when full attention is focused on COVID-19. Hence, it is important to take into account a bacterial infection (examine and treat empirically) while assessing a feverish patient especially self-isolated at home [59].

Another website (<https://www.nice.org.uk/guidance>) — the website of the Great Britain National Institute for Health and Care Excellence [NICE] — contained data on concomitant bacterial infections in COVID 19 patients occurring rarer than in 10% of cases and unjustified usage of antibiotics leads to growth of antimicrobial resistance, a risk of pseudomembranous colitis related to antibiotic-associated *Clostridioides difficile* infection and might aggravate the situation [60].

Arguments «FOR» and «CONTRA». On the one hand, at the bedside of a patient with pneumonia and ARDS, a critical care physician is always apprehensive of sepsis, bearing in mind a septic shock hazard based on clinical experience, so quite often, proceeding from a high probability of a secondary bacterial infection, a decision is made to prescribe a combined antibiotic therapy. On the other hand, when the patient's condition is due to a severe coronaviral pneumonia presenting with an alveolar pulmonary edema, interstitial inflammation, formation

на 7 сут по сравнению с 12 сут в группе контроля, $p=0,0010$. Также заметно быстрее отмечалось клиническое улучшение, например, по шкале SOFA с 3-х сут по сравнению с 8 сут в контроле, $p=0,041$, а время пребывания в стационаре сокращалось в полтора раза (9 сут против 14,5 сут, $p=0,016$). Кстати, в последней версии документа по лечению COVID-19 Национального института здоровья США рекомендовано отказаться от Лопинавир/Ритонавир или других ингибиторов протеазы ВИЧ из-за неблагоприятной фармакодинамики и негативных результатов клинических испытаний [<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>].

В работе, посвященной изучению влияния интерферона на зараженные SARS-CoV2 культуры клеток оба интерферона (INF-а и INF-b) показали хорошую активность в снижении концентрации вируса в диапазоне концентраций от 1 до 50 МЕ/мл, причем *in vitro* INF-b обладал большей активностью по сравнению с INF-а. Доступные лекарственные формы интерферонов позволяют достигать указанных выше концентраций в крови [54]. Достаточный высокий профиль безопасности данных препаратов проверен в исследованиях при лечении рассеянного склероза и гепатита. Тем не менее, следует отметить, что неблагоприятные эффекты остаются, особенно в группе INF-b, применение которого, по некоторым данным, увеличивает риск инсульта 1,8 раз, вероятность депрессий — 1,3 раза, мигрени в 1,8 раз и др. [55]. Из побочных эффектов INF-а, который применяли для лечения гепатита у детей, были отмечены лишь симптомы простуды [56]. В настоящее время данные по эффективности интерферонов в отношении COVID-19 неоднозначны, в рекомендациях МЗ РФ применение препаратов альфа-интерферона названы в качестве возможной специфической профилактики инфекции у пациентов групп высокого риска, а в других случаях оправдано лишь в рамках научных исследований, либо по соглашению врачей (консилиум).

Другие препараты с иммуносупрессорным действием. Заявлены исследования по изучению других лекарств, подавляющих иммунный ответ, и, как предполагается, способных уменьшить повреждение собственных тканей, инициированное вирусом. Так, препарат IFX-1 содержит моноклональные антитела к C5a компоненту системы комплемента. Его способность в подавлении избыточного воспаления только планируется изучить [57]. Значительное количество работ направлено на исследование мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства МСК при лечении

of hyaline membranes and so on as a consequence of a massive viremia and cytopathy — without bacterial involvement, the question arises: what will be the point of application of antibiotics administered into the body? The answer is obvious: in the absence of a bacterial infection, the target for antibiotics will be the patient's own bacteria, i.e. the patient's microbiota, which damage is inevitable in this situation. The importance of gastrointestinal dysfunction is usually ignored because diarrhea is not among the early symptoms of the coronaviral infection. At the same time, a targeted analysis of COVID-19 course in 194 inpatients given in a multi-center study discovered development of diarrhea in 16.5%. Diarrhea development was significantly ($P<0.0001$) associated with the disease severity and with requirement for the use of mechanical lung ventilation (MLV) in ICU ($P<0.0002$) indicating an unfavorable prognosis [61].

At the pandemic peak, in an emergency situation of in-mass admissions, the issue of a destructive influence of an excessive antibiotic therapy on endogenous microbiota has not been raised, yet — there are other things to worry about. However, one cannot rule out that in the most severe patients transferred to ICU, a septic process onset goes on at a background of irreversible microbiota dysfunction [62–64]. That microbiota which, until a critical state has developed, functioned as an important organ and, strained to the limit, continued performing a number of important functions including barrier, immunological, colony resistance, production of serotonin and anti-inflammatory metabolites and so on, might start functioning against the host body [64, 65]. Contemporary potent antibiotics fairly referred to as life-saving during severe bacterial pneumonias and peritonitis, in a COVID-19 patient might play a trigger role in the development of organ dysfunctions and sepsis as a consequence of excessive damage of microbiota according to the five sepsis postulates worded earlier [62, 67].

Multiple organ dysfunction and septic shock [2], i. e. the classical attributes of a bacterial sepsis, are mentioned among lethal complications of a coronaviral infection, while others consider a shock during COVID-19 as an infection-toxic shock [68], which, in terms of disease management, might shift the emphasis from antibiotics to detoxification including extracorporeal methods. Based on pathology data, the prevalence of bacterial complications during COVID-19 is rather low, which is supported by absence of obvious pyoinflammatory sites, and absence of typical for sepsis massive neutrophilic infiltration of the tissue of lungs and other organs by a histologic examination [69, 70].

Bacterial Impact. The bacterial contribution can be assessed due to the experience of Chinese colleagues in COVID-19 treatment described in the paper [71], where survived ($n=118$) and deceased ($n=53$) patients are compared by numerous clinical

респираторных заболеваний были подтверждены в 17 завершённых клинических исследованиях, а в настоящее время зарегистрировано ещё более 70 исследований для их дальнейшего изучения [58]. В качестве кандидатов для лечения COVID-19 изучаются десятки лекарств, включая препараты сартанов, антиагрегантов, статинов, комплексообразователей железа (дисульфирам), транексамовую кислоту и т. д. В качестве точек приложения данных лекарственных средств обсуждаются различные механизмы противовирусной и иммуномодулирующей активности. Следует заключить, что в условиях отсутствия научных доказательств о пользе данных лекарственных средств при COVID-19, их применение целесообразно только в рамках той имеющейся патологии, для которой эти медикаменты разработаны и изучены, то есть по показаниям.

Антибиотикотерапия при COVID-19. Назначение антибиотиков при вирусных инфекциях издавна является предметом дискуссий и требует обоснованного решения всегда, даже при обычных ОРВИ или гриппе, а при коронавирусной инфекции, в условиях пандемии, требует особого внимания.

На сайте Британского общества антимикробной терапии <http://bsac.org.uk/> обращают внимание на то, что серьёзные бактериальные инфекции могут быть пропущены, когда все внимание сосредоточено на COVID-19. Поэтому важно учитывать (исследовать и эмпирически лечить) бактериальную инфекцию при оценке лихорадящего пациента и особенно тех, кто сам себя изолировал дома [59]. На другом сайте <https://www.nice.org.uk/guidance> Национального института передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи Великобритании [NICE] приведены данные, что сопутствующие бактериальные инфекции у пациентов с COVID-19 встречаются реже, чем в 10% случаев, а неоправданное применение антибиотиков ведет к росту антимикробной резистентности, к риску псевдомембранозного колита, связанного с антибиотик-ассоциированной инфекцией *Clostridioides difficile*, и может лишь ухудшить ситуацию [60].

Аргументы «ЗА» и «ПРОТИВ». С одной стороны, у постели пациента с пневмонией и ОРДС врач-реаниматолог всегда помнит о «септической настороженности», клинический опыт напоминает об угрозе септического шока, поэтому часто, на основании высокой вероятности присоединения бактериальной инфекции, принимается решение о назначении комбинированной антибиотикотерапии. С другой стороны, когда состояние пациента обусловлено тяжёлым течением коронавирусной пневмонии, с развитием альвеолярного отека,

and laboratory parameters. To monitor the bacterial load, the procalcitonin (PCT) assay was used. The study estimated that in COVID-19 patients mean PCT values were within the normal range and amounted to 0.1 ng/ml; 0.5 ng/ml threshold overriding was noted in 25% in the deceased group and less than in 1% in the survived group. Commenting the above data, one should point out that assessment of mean PCT figures is strongly informative because of the known features of this test. For example, if blood was sampled for PCT assay before administration of antibiotics then low PCT indicates initial absence of a bacterial load; otherwise, at a background of a current bacterial infection, low PCT might reflect adequacy of a conducted antibacterial therapy. By the way, a detailed analysis of statistic finding available in the numerous tables of that paper [71] reveals that the lethal outcome risk is significantly ($P=0.011$) related to PCT values over 13.75 (1.8–104) ng/ml, i. e. a secondary bacterial infection might impact the fate of deceased patients.

Therefore, to make a decision on the use of antibiotics one must be confident of their usefulness for a patient, i.e. prompt individual monitoring of bacterial load is necessary and repeated procalcitonin tests might significantly aid to complete the task [72–76]. According to a study that included over 1000 COVID-19 patients, PCT > 0.5 ng/ml was recorded in 4.4% on average, but significantly different regarding the severity of the patients' condition: in 3.3% in non-severe cases and in 13.7% of severely affected patients [74]. PCT monitoring allows taking measures timely and 5-fold reducing the risk of development of the severest forms of COVID-19 [75].

In COVID-19 pneumonia patients, during the first 2–3 weeks of the disease, the increased PCT >0.5 ng/ml does not mean an external bacterial 'contamination' but rather shows an activation of bacteria present in the patient's airways. The list of bacteria engaged in this process is well known: these are, first of all, *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*, rarer — *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*. When bacterial involvement cannot be ruled out in a coronaviral pneumonia patient (for example, a history of chronic bronchitis, COLD, etc.), these are the bacteria that should be a target for antibiotics. The intention to use broad-spectrum antibiotics as an initial therapy, for example, 3rd generation cephalosporins (ceftriaxone etc.), will expectedly promote selection of *Staphylococcus* in the body, initially colonized MRSA, with all that it entails.

Official Guidelines. Transformation of the attitude to absolute prescription of antimicrobial drugs to all patients admitted for COVID-19 can be traced by the example of different versions of the Temporary Guidelines [2] (table 1). The early versions (February–March, 2020) provided a list of various types of antibiotics including broad-spectrum

интерстициального воспаления, формированием гиалиновых мембран и т. д., что является следствием массивной виремии и цитопатии — без участия бактерий, то возникает вопрос: что станет точкой приложения введенных в организм антибиотиков? Ответ очевиден: при отсутствии бактериальной инфекции мишенью для антибиотиков будут собственные бактерии пациента, то есть его микробиота, повреждение которой в этой ситуации неизбежно. Сегодня значимость гастроинтестинальной дисфункции, как правило, игнорируются, поскольку диарея не относится к ранним симптомам коронавирусной инфекции. В то же время, целенаправленный анализ течения COVID-19 у 194 госпитализированных пациентов, представленный в многоцентровом исследовании, выявил развитие диареи у 16,5%, причем факт развития диареи был достоверно ($p < 0,0001$) связан с тяжестью течения заболевания, с применением ИВЛ в ОРИТ ($p < 0,0002$), то есть указывал на неблагоприятный прогноз [61].

На пике пандемии, в ургентных условиях массового поступления пациентов, вопрос о разрушительном влиянии чрезмерной антибиотикотерапии на эндогенную микробиоту пока не ставится — не до этого. Но нельзя исключить, что у наиболее тяжелых пациентов, переведенных в ОРИТ, запуск септического процесса реализуется на фоне необратимой дисфункции микробиоты [62–64]. Та самая микробиота, которая до момента развития критического состояния функционировала как важный орган, продолжала на пределе выполнять ряд важнейших функций, включая барьерную, иммунологическую, колонизационную резистентность, продукцию серотонина, противовоспалительных метаболитов и др., может начать функционировать против организма хозяина [64, 65]. Как это ни парадоксально, современные мощные антибиотики, которые справедливо называют жизненно спасающими при тяжелых бактериальных пневмониях и перитонитах, у пациента с COVID-19 могут сыграть роль триггеров в развитии органных дисфункций и сепсиса, как следствие чрезмерного повреждения микробиоты, в соответствии с пятью постулатами сепсиса, сформулированными ранее [62, 67].

В числе летальных осложнений коронавирусной инфекции указываются полиорганная дисфункция и септический шок [2], то есть классические атрибуты бактериального сепсиса, в то время как другие рассматривают шок при COVID-19 как инфекционно-токсический [68], что в плане лечебной тактики может сместить акценты с антибиотиков на детоксикацию, включая экстракорпоральные методы. По патологоанатомическим данным, частота бактериальных осложнений при COVID-19 доста-

антибиотиков, with a remark: for patients with lower airways lesions. That approach widely spread all over the world during that period was grounded on the experience of previous epidemics characterized by a high probability of viral-bacterial lesions. By the end of April, the perception of the role of a bacterial infection during COVID-19 had been changed and guidelines had been respectively modified. In version 6 of the Guidelines dated 28.04.2020 [2], all broad-spectrum antibacterial drugs were moved to ICU Treatment Section leaving only a combination of Azithromycinum plus Hydroxychloroquinum as an empirical therapy in other patients [2].

It should be noted that the use of the Azithromycinum plus Hydroxychloroquinum combination did not meet expectations of clinicians, too. For example, the Azithromycinum plus Hydroxychloroquinum combination was deleted from the updated Guidelines by COVID-19 Treatment Commission, the US National Health Institute, published 21.04.2020, due to its potential toxicity: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation>.

Version 6 of the Temporary Guidelines (Russian Federation) [2] includes a section of antibiotic therapy for severe patients (ICU). The condition severity due to a secondary bacterial infection appears to be meant here implying a decision grounded by clinical and laboratory data. The list of drugs recommended as the initial antimicrobial therapy is given in table 2.

Table 2 contains almost a full arsenal of broad-spectrum antibiotics; the choice of antimicrobial drugs for COVID-19 complicated with a bacterial pneumonia suggests the usual plan of action when the initial therapy is prescribed with regard to most probable agents of community acquired pneumonia and nosocomial pneumonia and includes assessment of the risk of antibiotic-resistance.

Discussion and Prospects

The mortality of the new coronaviral infection is considered low (?), though it is too early to draw conclusions. As of the day the text of this paper was written (07.05.2020), according to WHO, mortality equaled to 6.9% on average for all COVID-19 cases recorded in the world. Of course, the most effective method of reducing mortality is the development of vaccines and specific antiviral drugs which efficacy will be based on findings of randomized clinical studies. However, upon a careful examination of protocols of those studies it has turned out that they currently include patients who had a domestic contact with a coronaviral patients while massive viremia symptoms (fever, cough, dyspnea) remain exclusion criteria (!) [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04318444>].

In reality, a patient seeks medical treatment on the 6th-8th day, when a clinical presentation and

точно низкая, что подтверждается отсутствием явных гнойно-воспалительных очагов, при анализе гистологических препаратов — отсутствием характерной для сепсиса массивной нейтрофильной инфильтрации тканей легких и др. органов [69, 70].

Роль бактерий. Оценить вклад бактериального фактора позволяет опыт китайских коллег по лечению COVID-19, который представлен в статье [71], где выживших ($n=118$) и умерших ($n=53$) пациентов сравнивают по многочисленным клинико-лабораторным параметрам. Для объективного мониторинга бактериальной нагрузки использовался количественный тест на прокальцитонин (PCT). В работе подсчитано, что у пациентов с COVID-19 средние значения уровня PCT были в пределах нормы и составили 0,1 нг/мл; превышение порога 0,5 нг/мл отмечено у 25% в группе умерших и менее чем в 1% в группе выживших пациентов. Комментируя приведенные выше данные, следует отметить, что оценка средних показателей PCT мало информативна из-за известных особенностей этого теста. Например, если забор крови на PCT проведен до применения антибиотиков, то низкий PCT указывает на исходное отсутствие бактериальной нагрузки; в других случаях, на фоне текущей бактериальной инфекции, низкий PCT может отражать адекватность проводимой антибактериальной терапии. К стати, при детальном анализе результатов статистической обработки, доступных в многочисленных таблицах этой же статьи [71], можно найти, что риск летального исхода достоверно ($p=0,011$) связан с уровнем PCT выше 13,75 (1,8–104) нг/мл, то есть присоединение бактериальной инфекции сыграло в судьбе умерших пациентов не последнюю роль.

Таким образом, для принятия решения о применении антибиотиков нужна уверенность в их полезности для пациента, то есть необходим объективный индивидуальный мониторинг бактериальной нагрузки; серьезным подспорьем в этом служат результаты повторных тестов на прокальцитонин [72–76]. По данным исследования, включающего более 1000 пациентов с COVID-19, цифры PCT > 0,5 нг/мл зарегистрированы в среднем у 4,4%, по степени тяжести — у 3,3% среди нетяжелых, и у 13,7% тяжелых пациентов [74]. Мониторинг уровня PCT позволяет своевременно принять меры и в 5 раз снизить риск развития наиболее тяжелых форм COVID-19 [75].

В июне 2020 г. в очередную версию Рекомендаций МЗ РФ по лечению COVID-19 №7 внесено уточнение о необходимости определять значение теста на PCT как объективного маркера присоединения бактериальной инфекции для принятия решения о применении антибиотиков.

lung injury symptoms are developing, i.e. at a stage of complete mass virus replication, onset desquamation of alveolar and bronchial epithelium (dry cough), inflammation and edema of interstitial tissue (lung CT ground-glass pattern). In this instance, a causal antiviral therapy has a delayed commencement, which certainly reduces its efficacy, absence of proof of reliability and safety of a prescribed antiviral drug should also be taken into account. In short, at the time of patient's admission, a physician sees a picture reflecting an already triggered specific (coronaviral) inflammatory cascade in the lung tissue so it is difficult to rely only on the effect of virus replication suppression.

New Potential Target. Papers published in 2020 discuss potential targets for future drugs. Among promising targets, the review suggests cell receptors interacting with which virus can activate synthesis of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) [78]. At the same time, matrix metalloproteinases themselves wrongly lack of clinicians' attention as a drug target in COVID-19 patients. These proteolytic enzymes are called metalloproteinases because their composition includes metal (zinc). One of them, MMP-9, is capable to destroy extracellular matrix components — interstitial matrix and basal membranes, and may be directly involved in the lung tissue pathogenesis during COVID-19. MMP-9 over-expression and dysregulation are known to play an important role in the pathogenesis of different severe autoimmune, oncological and other severe diseases. Research is underway in the world aimed at developing artificial MMP-9 inhibitors for the above diseases [79–83].

In the literature of early 2000s, one can find quite few experimental studies demonstrating that an important mechanism of lung injury is linked to metalloproteinases [80]. This process is regulated by cytokines [79]. However, we have failed to find in scientific literature any attempts to connect clinical presentation of COVID-19 with this mechanisms or investigations on use of known MMP-9 inhibitors during coronaviral injury of the lungs.

A search through sources of information has shown that collagen-IV, an essential ingredient of the basal membrane of alveolar epithelium and capillary endothelium is the main substrate for the destructive effect of MMP-9 [81]. Endogenous and exogenous MMP inhibitors are known. The tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP), which provides extracellular matrix integrity and abates lung injury, is an endogenous inhibitor of MMP; during ARDS the misbalance between MMP and TIMP is drastically shifted toward predominance of matrix metalloproteinases [82]. Tetracycline and its modified analogs are exogenous broad-range inhibitors of MMP [84].

The best studied exogenous MMP-9 inhibitor is doxycycline — an antibiotic tetracycline family that, along with antimicrobial activity, possesses

На фоне течения пневмонии вирусной этиологии (COVID-19) в первые 2–3 недели заболевания повышение РСТ >0,5 нг/мл не означает внешнее «заражение» бактериями, а указывает на активацию бактерий, которые находились в дыхательных путях пациента. Перечень бактерий, вовлеченных в этот процесс, хорошо известен: это прежде всего *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, реже *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*. Когда у пациента с коронавирусной пневмонией нельзя исключить участие бактерий (например, хронический бронхит, ХОБЛ в анамнезе и др.), именно эти бактерии должны служить мишенью для антибиотиков. Намерение применить антибиотики широкого спектра действия для стартовой терапии, например, назначение цефалоспоринов 3-го поколения (цефтриаксон и др.) закономерно будет способствовать селекции стафилококка в организме пациента, исходно колонизированного MRSA, со всеми вытекающими последствиями.

Официальные рекомендации. Трансформацию отношения к тотальному назначению антимикробных препаратов всем госпитализируемым пациентам с COVID-19 можно проследить на примере разных версий Временных рекомендаций МЗ РФ (табл. 1). В ранних версиях (февраль–март) приводился перечень антибиотиков разных классов, в том числе самого широкого спектра действия, с уточнением — для пациентов с поражением нижних отделов дыхательных путей. Основанием для такого подхода, распространенного в этот период во всем мире, был опыт прежних эпидемий, когда вероятность вирусно-бактериального поражения была высокой. К концу апреля представления о роли бактериальной инфекции при COVID-19 изменились, что нашло отражение и в рекомендациях. В версии 6 Рекомендаций МЗ РФ от 28.04.2020 [2] все антибактериальные препараты широкого спектра действия перенесены в Раздел по лечению осложненных форм инфекции, а для эмпирической терапии оставлен только азитромицин в комбинации с гидроксихлорохином [2].

Следует отметить, что применение комбинации азитромицин плюс гидроксихлорохин тоже не оправдало надежд специалистов. В частности, например, из очередной версии рекомендаций Комиссии по лечению COVID-19 Национального института здоровья США, опубликованной 21.04.2020, комбинация азитромицина с гидроксихлорохином изъята из-за потенциальной токсичности <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>. Версия 6 Временных рекомендаций

the capability of molecularly protecting lung tissue in response to injury. Doxycycline's effects have been convincingly demonstrated in experimental studies on models of acute lung injury of different origin [85–90].

Interestingly, 10–20 years ago nobody could foresee COVID-19 epidemics and nobody asked the question why patient transfer to MLV resulted in a lethal outcome in more than 80% in that category of patients. In this connection it is important to mention that as early as 2010 a team of Canadian researchers carried out an experiment on the model of acute respiratory failure due to a mechanical impact created by a MLV machine and showed that during high-frequency ventilation it is increased MMP-9 activity that entails serious changes in the lung proteome and that such changes can be minimized by inhibiting metalloproteinases with the help of doxycycline. The original pharmacoproteomic approach in that work has allowed proving to satisfaction that application of doxycycline as MMP-9 inhibitor might prevent protein degradation in the lung tissue [90].

Another paper published in 2014 evaluated the effect of high and low doses of doxycycline on MMP-9 dynamics on the experimental model of acute lung injury in an intraoperative cardiopulmonary bypass setting. The experiment on 30 dogs demonstrated that application of doxycycline decreased serum MMP-9 vs. the control, and reduced cell membrane degradation of alveolar epithelium, lowered neutrophil infiltration and lung edema, also when low doses of doxycycline were used [88].

One more example is related to secondary lung injury during necrotic pancreatitis because this process is also mediated by matrix metalloproteinase from neutrophils. In an experiment on the acute pancreatitis model, doxycycline potency as a broad-spectrum metalloproteinase inhibitor in preventing pulmonary complications was evaluated. The German colleagues proved that MMP-9 inhibition by doxycycline reduced related to pancreatitis injury of the lungs and MMP-9 expression in the lung tissue and suggested the use of doxycycline to prevent secondary pulmonary complications during acute pancreatitis [91].

Summarizing the above studies, under exposure to adverse factors of different origin, a similar mechanism of secondary injury of the lung tissue by excess of matrix metalloproteinases takes place and there is an experimental proof of doxycycline ability to inhibit mass release of MMP-9 and prevent a destructive process in the lung tissue.

Therefore, today, due to current COVID-19 epidemics, we have theoretic background and real possibility of the clinical use of one of MMP-9 inhibitors, doxycycline, to treat the coronaviral infection. Doxycycline has been known all over the world for more than 50 years, has dozens of generic

Таблица 1. Антибактериальные препараты для стартовой терапии COVID-19 из рекомендаций Министерства здравоохранения РФ и из рекомендаций Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE) Великобритании (предыдущие и текущие версии).

Страна, документ	Антибиотики	Примечание
Россия		
Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ [2]	Версия от 01.05.2020 амоксциллин-клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины 3–4 поколений, карбапенемы, линезолид	для пациентов с поражением нижних отделов дыхательных путей
	Версия 7 (03.06.2020) азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином)	
Великобритания		
Национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE) [77]	Версии (февраль–март 2020) комбинация амоксициллин+ кларитромицин	при аллергии к пенициллинам
	монотерапия доксициклин или монотерапия кларитромицин	
	Версия от 01.05.2020 доксициклин или амоксициллин/клавуланат + кларитромицин	при тяжелой пневмонии
	левофлоксацин	

Table 1. Antibacterial drugs for the initial treatment of COVID-19 from the Guidelines by the Ministry of Public Health of Russian Federation and Great Britain's National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (previous and current versions).

Country, Document	Antibiotic	Note
Russia		
Prophylaxis, diagnosis and treatment of the new coronaviral infection (COVID-19). Temporary Guidelines, by the Ministry of Public Health of Russian Federation [2]	Version 4 (17.02.2020) amoxicillin-clavulanat, levofloxacin, maxifloxacin, cephalosporins of the 3 rd –4 th generation, carbapenems, linezolid	for patients with lower airways lesions
	Version 7 (03.06.2020) Azithromycinum (combined with Hydroxychloroquinum)	
Great Britain		
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [77]	Version /February–March 2020 amoxicillin + clarithromycin combination	in case of penicillin allergy
	doxycycline monotherapy or clarithromycin monotherapy	
	Version of 01.05.2020 oxycycline or amoxicillin/clavulanat + clarithromycin levofloxacin	in case of a severe pneumonia

МЗ РФ содержит раздел антибиотикотерапии для пациентов в тяжелом состоянии (ОРИТ). По всей видимости, подразумевается тяжесть состояния, которая обусловлена присоединением бактериальной инфекции, что предполагает клиническое и лабораторное обоснование такого решения. Перечень рекомендуемых для стартовой антимикробной терапии препаратов представлен в табл. 2.

Как видно, в табл. 2 представлен практически полный арсенал антибиотиков широкого спектра действия; выбор антимикробных препаратов при лечении пациентов с COVID-19, осложнившимся бактериальной пневмонией, предполагает обычный алгоритм действий, при котором стартовая терапия назначается с учетом наиболее вероятных возбудителей внебольничной и нозокомиальной пневмоний, с оценкой риска резистентности патогенов к антибиотикам.

names, has not still lost its relevance, and is used for most different diseases [92]. Because of high tolerance and low incidence of adverse reactions, the drug can be prescribed, if necessary, as courses of 7 days to 3–4 weeks [93, 94] or even three months [95, 96]. Importantly, in some countries doxycycline is included in the list drugs recommended for COVID-19 (table 1), among other respiratory antibiotics [97], but it remains unknown how frequently and effectively it is applied in real practice.

Based on the above facts, doxycycline, as an inhibitor (MMT-9), has all grounds to be an effective drug for patients who contracted SARS-CoV-2 and were hospitalized. Inhibition of matrix metalloproteinases might preclude triggering of the lung tissue injury cascade, namely, destruction of matrix components of the basal membranes of alveolar epithelium, vascular endothelium, cell junctions, stop progression of hyperinflammation in the interstitial tissue, and avoid the consequences of a severe hypoxia and

Таблица 2. Антибиотики для пациентов с COVID-19 при осложненных формах инфекции — из Временных рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [2].

Название документа	Антибиотики	Примечание
Россия		
Профилактика, диагностика новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версии 6.7	амоксциллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам или цефтриаксон или цефотаксим или цефтаролин в/в — в комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в	при поступлении в ОРИТ
	цефтриаксон или цефотаксим в/в — в комбинации с левофлоксацином или моксифлоксацином в/в	альтернатива
	цефтаролин или линезолид или ванкомицин — в комбинации с азитромицином в/в или левофлоксацином или моксифлоксацином в/в	при повышенном риске MRSA
	пиперациллин/тазобактам или меропенем или имипенем/циластатин или дорипенем — в комбинации с ципрофлоксацином или левофлоксацином	при повышенном риске <i>Paeruginosa</i>
	пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.	при неэффективности — с учетом микробиологических данных

Table 2. Antibiotics for complicated COVID-19 patients — from the Temporary Guidelines (approved by the Ministry of Public Health of Russian Federation) [2].

Document	Antibiotic	Note
Russia		
Prophylaxis, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Versions 6.7	amoxicillin/clavulanat or amoxicillin/sulbactam or ceftriaxone or cefotaxime or ceftaroline i/v — in a combination with azithromycin or clarithromycin i/v	upon admission in ICU
	ceftriaxone or cefotaxime i/v — in a combination with levofloxacin or maxifloxacin i/v	alternative
	ceftaroline or linezolid or vancomycin – in a combination with azithromycin i/v or clarithromycin i/v or levofloxacin or maxifloxacin i/v	of a high risk of MRSA
	piperacillin/tazobactam or meropenem or imipenem/cilastatin or doripenem – in a combination with ciprofloxacin or levofloxacin	in case of a high risk of <i>Paeruginosa</i>
	piperacillin/tazobactam, cefepime/sulbactam, meropenem, doripenem, imipenem/cilastatin, ceftolozanum/tazobactam, ceftazidime/avibactam, tigecycline, aztreonam, amikacin etc.	in case of inefficacy — taking into account microbiological data

Обсуждение и перспективы

Считается, что летальность при новой коронавирусной инфекции невысока (?), хотя итоги подводить еще рано. На день написания текста этой статьи (07.05.2020) по данным ВОЗ среди всех зарегистрированных случаев COVID-19 в мире летальность в среднем составляет 6,9%. Безусловно, наиболее эффективным способом снижения летальности является разработка вакцин и специфических противовирусных препаратов, эффективность которых будет основана на результатах рандомизированных клинических исследований. Но при внимательном рассмотрении протоколов этих исследований оказалось, что в них сегодня включают пациентов, имевших домашний контакт с коронавирусным больным, а признаки массивной вирусемии (лихорадка, кашель, одышка) являются критериями исключения (!) [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04318444>].

ARDS. Simultaneously, doxycycline addresses the problem of initial antibacterial therapy if such is indicated because, by the spectrum of its activity, it is a respiratory antibiotic for community-acquired pneumonias. The doxycycline's ability to inhibit matrix metalloproteinases has turned out useful for chronic obstructive bronchitis [98], and this resolves the problem of choosing an antibiotic for COVID-19 patients with a history of COVID. There is one more important property of doxycycline: it does not suppress colonization resistance, i. e. it is a sparing drug in respect of intestinal microbiota, which is significant for prevention of secondary nosocomial infections and sepsis [99–102].

Application of a matrix metalloproteinase inhibitor — doxycycline — in patients admitted for COVID-19 is expected to reduce prevalence of a severe course and critical state development (transfer to ICU, ARDS, requirement for MLV), and lower the risk of secondary organ dysfunctions and lethal outcomes. The actual opportu-

Между тем, в реальной практике пациент обращается за помощью на 6–8 день, с клиническими проявлениями и признаками повреждения легких, то есть на стадии уже состоявшегося массивного размножения вируса, при начавшемся процессе десквамации альвеолярного и бронхиального эпителия (сухой кашель), воспаления и отека интерстициальной ткани (участки «матового стекла» на КТ легких). Этиотропная противовирусная терапия в этом случае имеет отсроченное начало, что заведомо снижает ее эффективность, при этом следует учесть отсутствие доказательств надежности и безопасности назначенного противовирусного препарата. Одним словом, в момент поступления в стационар врач чаще всего имеет перед собой картину, которая отражает уже реализовавшийся запуск специфического (коронавирусного) воспалительного каскада в легочной ткани, поэтому сложно рассчитывать только на эффект подавления репликации вируса.

О новой потенциальной мишени. В публикациях 2020 года обсуждаются потенциальные мишени, на которые следует ориентировать будущие лекарства. В обзоре в числе перспективных мишеней предложены клеточные рецепторы, при взаимодействии с которыми вирус может активировать синтез матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) [78]. В то же время, сами матричные металлопротеиназы как мишень для лекарственного воздействия при COVID-19 пока незаслуженно остаются без внимания клиницистов. Эти протеолитические ферменты называются металлопротеиназами, потому что имеют в своем составе металл (цинк). ММП-9 способны разрушать компоненты внеклеточного матрикса — интерстициальный матрикс и базальные мембраны, и могут принимать самое непосредственное участие в патогенезе повреждения легочной ткани при COVID-19. Известно, что сверх-экспрессия и дисрегуляция ММП-9 играют важную роль в патогенезе различных тяжелых аутоиммунных, онкологических и др. проблемных заболеваний. В мире ведутся исследования по созданию искусственных ингибиторов ММП-9 для вышеперечисленных заболеваний [79–83].

В литературе начала 2000-х годов можно найти немало экспериментальных исследований, показавших, что важный механизм легочного повреждения под действием тех или иных факторов связан с металлопротеиназами [80], также описано, как этот процесс регулируется цитокинами [79]. Однако в научной литературе нам не удалось найти попыток связать клинику COVID-19 с этим механизмом, не найдены также исследования о применении

of this new strategy in COVID-19 treatment can be assessed shortly and inexpensively. The authors of this paper has developed a Study Protocol based on doxycycline as a MMP-9 inhibitor for COVID-19. The Protocol will be publicly available in view of the current epidemics emergency; it is fairly simple and easy to implement in any hospital where COVID-19 patients are hospitalized to. The decision on participation in this study shall be made on site. It provides for a comparison between two groups depending on the initial therapy prescription: A) the doxycycline group; B) the group of any other antibacterial drug (if a physician finds it necessary to prescribe an antibiotic to a particular patient on the day of admission). Inclusion criteria, a simple randomization method at the time of patient's admission to a hospital, clinical efficacy assessment based on end points, a registration sheet have been determined and contact information for feedback has been provided. The Protocol is available on the web-site of V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, at: www.niiorramn.ru, from the time of publication of this paper.

Conclusion

Today, an unprecedented flow of scientific publications on the topic of COVID-19 is observed: in May, 2020, more than 120 new papers on coronavirus have become publicly available, every week. Nevertheless, the international scientific community should state that there are still no precise treatment methods or specific drugs with proven efficacy against SARS-CoV-2. Finding effective drugs with other action mechanisms, beside the virus suppression only, is urgently needed to treat the new disease called COVID-19.

Many drugs including listed in national guidelines in Europe, USA, Russia and other countries have poor body of evidence. Absence of a single concept and abundance of drugs often leads to redundancy in prescriptions. In a poly-pharmacy situation it is difficult to avoid side effects' summation and unforeseen drug interactions, which might adversely affect the patient's condition.

Abiding by the essential principle of medicine — *primum non nocere*, every prescription of a drug must be justified in terms of evidential medicine. Application of drugs with unproven efficacy may be justified only within a research that should be organized to prove or disprove drug efficacy, and its findings should be subsequently published so that, if successful, confident recommendations for most COVID-19 patients could be given.

известных ингибиторов MMP-9 при коронавирусном повреждении легких. Поиск информационных источников показал, что главным субстратом для разрушающего действия MMP-9 является коллаген-IV [81] — основной ингредиент базальной мембраны альвеолярного эпителия и капиллярного эндотелия. Известны эндогенные и экзогенные ингибиторы MMP. Эндогенным ингибитором MMP является тканевый ингибитор металлопротеиназы (TIMP), который обеспечивает целостность внеклеточного матрикса и снижает степень повреждения легких, при ОРДС дисбаланс между MMP и TIMP резко смещен в сторону преобладания матриксных металлопротеиназ [82]. Экзогенными ингибиторами MMP широкого спектра действия являются тетрациклин и его модифицированные аналоги [84].

Среди экзогенных ингибиторов MMP-9 наиболее изучен доксициклин — антибиотик тетрациклинового ряда, обладающий, наряду с антимикробной активностью, способностью на молекулярном уровне защищать ткань легкого в ответ на повреждение. В экспериментальных исследованиях на моделях острого повреждения легких разного генеза были убедительно продемонстрированы эффекты доксициклина [85–90].

Интересно, что 10–20 лет назад никто не мог предвидеть эпидемию COVID-19, и еще не задавался вопросом, почему у этой категории пациентов перевод на ИВЛ более чем в 80% случаев ведет к летальному исходу. В этой связи важно дать информацию, что еще в 2010 году группа канадских исследователей провела эксперимент на модели острой дыхательной недостаточности, обусловленной механическим воздействием, создаваемым аппаратом ИВЛ, и показала, что при высокочастотной вентиляции именно повышенная активность MMP-9 приводит к серьезным изменениям в легочном протеоме, и что эти изменения могут быть минимизированы ингибированием металлопротеиназ с помощью доксициклина. Оригинальный фармакопротеомный подход в этой работе позволил убедительно доказать, что использование доксициклина в качестве ингибитора MMP-9 может предотвратить деградацию белков в легочной ткани [90].

В другой работе 2014 года оценивали эффект высоких и низких доз доксициклина на изменение уровня MMP-9 на экспериментальной модели острого повреждения легких в условиях операции с искусственным кровообращением (СРВ). В эксперименте на 30 собаках показано, что применение доксициклина привело к снижению сывороточной концентрации MMP-9, при этом, по сравнению с конт-

ролем, уменьшалась деградация клеточной мембраны альвеолярного эпителия, снижалась нейтрофильная инфильтрация и отек легких, в том числе — при использовании низких доз доксициклина [88].

Еще один пример связан с вторичным повреждением легких при некротическом панкреатите, так как этот процесс тоже опосредован матриксной металлопротеиназой из нейтрофилов. В эксперименте на модели острого панкреатита оценивали способность доксициклина как ингибитора широкого спектра металлопротеиназ предотвращать легочные осложнения. В работе немецких коллег доказано, что ингибирование активности MMP-9 доксициклином уменьшало связанное с панкреатитом повреждение легких и экспрессию MMP-9 в легочной ткани, и было предложено использовать доксициклин для предотвращения вторичных легочных осложнений при остром панкреатите [91].

Обобщая результаты приведенных выше исследований, мы видим, что при воздействии неблагоприятных факторов разного генеза имеет место сходный механизм вторичного повреждения легочной ткани избытком матриксных металлопротеиназ, а также имеем экспериментальные доказательства способности доксициклина ингибировать массивный выброс MMP-9 и предотвращать разрушительный процесс в легочной ткани.

Таким образом, сегодня, в условиях текущей эпидемии COVID-19, мы имеем серьезные теоретические обоснования и реальную возможность использовать один из ингибиторов MMP-9 для лечения коронавирусной инфекции — доксициклин. Доксициклин известен более 50 лет во всем мире, имеет десятки генерических названий, до сих пор не потерял актуальности и используется при самых разных заболеваниях [92]. Благодаря хорошей переносимости и низкой частоте нежелательных реакций при необходимости может назначаться длительными курсами — от 7 дней до 3–4 недель [93, 94] и даже до трех месяцев [95, 96]. Важно также, что доксициклин в некоторых странах входит в перечень рекомендуемых лекарств для COVID-19 (табл. 1), в числе других респираторных антибиотиков [97], но неизвестно, как часто, когда и с каким эффектом он реально применяется на практике.

На основании представленных выше фактов, доксициклин как ингибитор (MMP-9) имеет все основания оказаться эффективным средством для пациентов, заразившихся вирусом SARS-CoV-2 и госпитализированных в стационар. Ингибирование матриксных металлопротеиназ может предотвратить

запуск каскада повреждения легочной ткани, а именно — разрушение матричных компонентов базальных мембран альвеолярного эпителия, эндотелия сосудов, межклеточных соединений, остановить прогрессирование гипервоспаления в интерстициальной ткани, избежать последствий тяжелой гипоксии и ОРДС. Одновременно доксициклин решает задачу стартовой антибактериальной терапии, если она показана, так как по спектру активности относится к респираторным антибиотикам для внебольничных пневмоний. Способность доксициклина ингибировать матриксные металлопротеиназы оказалась полезной при хронических обструктивных бронхитах [98], что решает проблему выбора антибиотика для пациентов с COVID-19, имеющих ХОБЛ в анамнезе. Еще одно важное свойство доксициклина — он не подавляет колонизационную резистентность, то есть является щадящим препаратом в отношении микробиоты кишечника, а это важно для предотвращения вторичных госпитальных инфекций и сепсиса [99–102].

Ожидается, что применение ингибитора матриксных металлопротеиназ — доксициклина — у пациентов, поступивших в стационар с COVID-19, приведет к сокращению числа случаев тяжелого течения, к снижению частоты развития критического состояния (перевод в ОРИТ, ОРДС, необходимость ИВЛ), а также снизит риск вторичных органических дисфункций и летальных исходов. Реальные возможности этой новой стратегии в лечении COVID-19 можно оценить в короткие сроки, без особых затрат. Авторами данной статьи разработан Протокол исследования на основе доксициклина как ингибитора MMP-9 для лечения COVID-19. Протокол будет размещен на сайте в открытом доступе на русском языке. С учетом срочности в условиях эпидемии, протокол предельно прост, легко реализуется в любом стационаре, куда госпитализируются пациенты с COVID-19. Решение об участии в этом исследовании принимается на местах. Предусмотрено сравнение двух групп в зависимости от назначенной стартовой терапии: А) группа доксициклина; Б) группа любого другого антибактериального препарата (если врач

считает необходимым назначение антибиотика данному пациенту в день поступления). Определены критерии включения, простой способ рандомизации в момент поступления пациента в стационар, оценка клинической эффективности по целевым точкам, лист регистрации. Сразу после публикации данной статьи Протокол будет доступен на сайте www.niiogramn.ru НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, там же даны координаты для обратной связи.

Заключение

В настоящее время можно наблюдать беспрецедентный поток научных публикаций на тему COVID-19, в мае 2020 г. еженедельно в открытом доступе появляется более 120 новых статей о коронавирусе. И все же международное научное сообщество вынуждено констатировать, что пока нет конкретных методов лечения и нет препаратов с доказанной эффективностью против SARS-CoV-2. Остро стоит проблема поиска эффективных препаратов с другими механизмами действия: не только для подавления вируса, сколько для лечения новой болезни под названием COVID-19.

Многие лекарственные препараты, включая те, которые входят в национальные рекомендации Европы, США, России и др., обладают слабой доказательной базой. Отсутствие единой концепции и изобилие средств часто ведет к избыточности в назначениях. В условиях полипрагмазии трудно избежать суммирования побочных эффектов и непредвиденных лекарственных взаимодействий, что может неблагоприятно отразиться на состоянии пациента.

Руководствуясь главным принципом медицины «не навреди» (лат. «*primum non nocere*»), каждое лекарственное назначение должно быть обосновано с точки зрения доказательной медицины. Применение препаратов с недоказанной эффективностью оправдано лишь в рамках научного исследования, которое необходимо организовать, с целью доказать или опровергнуть эффективность препарата, с последующим обнародованием результатов, чтобы в случае успеха с уверенностью рекомендовать большинству пациентов с COVID-19.

Литература

1. Stollenwerk N., Harper R.W., Sandrock Ch.E. Bench-to-bedside review: Rare and common viral infections in the intensive care unit — linking pathophysiology to clinical presentation. *Critical Care*. 2008; 12 (4): 219. DOI: 10.1186/cc6917
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 7 от 03.06.2020 https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
3. Alexander P.E., Debono V.B., Mammen M.J., Iorio A., Aryal K., Deng D., Brocard E., Alhazzani W. COVID-19 research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxy-

References

1. Stollenwerk N., Harper R.W., Sandrock Ch.E. Bench-to-bedside review: Rare and common viral infections in the intensive care unit — linking pathophysiology to clinical presentation. *Critical Care*. 2008; 12 (4): 219. DOI: 10.1186/cc6917
2. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7 from 06/03/2020 https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf [In Russ.]
3. Alexander P.E., Debono V.B., Mammen M.J., Iorio A., Aryal K., Deng D., Brocard E., Alhazzani W. COVID-19 research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxy-

chloroquine. *J Clin Epidemiol.* 2020; 123: 120-126. PMID: 32330521
 PMCID: PMC7194626 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016

4. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.com <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=COVID-19>
5. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, Maes P. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2009; 53 (8): 3416-3421. DOI: 10.1128/AAC.01509-08
6. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek Th.G., Seidah N.G., Nichol St.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal.* 2005; 2 (1): 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
7. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W. and Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research.* 2020; 30 (3): 269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
8. Delvecchio R., Higa L.M., Pezzuto P., Valadão A.L., Garcez P.P., Monteiro F.L., Loiola E.C., Dias A.A., Silva F.J.M., Aliota M.T., Caine E.A., Osorio J.E., Bellio M., O'Connor D.H., Rehen S., de Aguiar R.S., Savarino A., Campanati L., Tanuri A. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses.* 2016; 8 (12): 322. DOI: 10.3390/v8120322. PMID: 27916837
9. te Velthuis A.J.W., van den Worm S.H.E., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J., van Hemert M.J. Zn2+ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. PMID: 32330521 PMCID: PMC7194626 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016
10. Gao J, Tian Zh., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14: 723. DOI: 10.5582/bst.2020.01047. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
11. Gautret P, Lagier J.-Ch., Parola Ph.,Hoang V.Th., Meddeb L, Mailhe M., Doudrier B., Courjon J., Giordanengo V, Vieira V.E., Dupont H.T, Honoré S., Colson Ph., Chabrière E., La Scola B., Rolain J.-M., Brouqui Ph., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>
12. Chu C.M., Cheng V.C.C., Hung I.F.N., Wong M.M.L., Chan K.H., Chan K.S., Kao R.Y.T., Poon L.L.M., C.L.P., Guan Y., Peiris J.S.M., Yuen K.Y., HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59: 252-256. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658
13. Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M., Tsui E., Tam C.Y., Wong M.M.L., Tse M.W., Que T.L., Peiris J.S.M., Sung J., Wong V.C.W., Yuen K.Y. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003; 9: 399-406. PMID: 14660806
14. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby P.W., Zhang D., Wang C. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. PMID: 32187464
15. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Zh., Xia Zh., Su Y, Ma Zh., Zhang Y, Li Zh., He Q., Liu L., Fu Y., Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *MedRxiv.* 2020; DOI: 10.1101/2020.02.17.20024018. PMID: 32239761
16. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren H.-W, Zuo Y, Li H, Wang J, Xu Q.-B, Yu W.-X, Liu J, Shao Ch., Hao J.-J, Wang Ch.-Zh., Ma Y, Wang Zh., Yanagihara R. J.-M. Wang, Deng Y. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 DOI: 10.1101/2020.03.25.20037721. PMID: 32361738
17. Yan D, Liu X.-Y, Zhu Y.-N, Huang L., Dan B.-T, Zhang G.-J., Gao Y.-H. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2000799. DOI: 10.1183/13993003.00799-2020
18. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y, Shen C, Li X, Peng L, Huang D, Zhang J, Zhang S, Wang F, Liu J, Chen L, Chen S, Wang Z, Zhang Z, Cao R, Zhong W, Liu Y, Liu L. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering.* 2020; DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
19. de Wit E., Feldmann E., Cronin J., Jordan R., Okumura A., Thomas T., Scott D., Cihlar T., Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2020; 117 (12): 6771-6776. DOI: 10.1073/pnas.1922083117. PMID: 32054787
20. Beigel John H., Tomashek Kay M., Dodd Lori E., Mehta Aneesh K., Zingman Barry S., Kalil Andre C., Hohmann Elizabeth, Chu Helen Y, Luetkemeyer Annie, Kline Susan, Lopez de Castilla Diego, Finberg Robert W, Dierberg Kerry, Tapson Victor, Hsieh Lanny, Patterson Thomas F, Paredes Roger, Sweeney Daniel A., Short William R., Touloumi Giota, Lye David Chien, Ohmagari Norio, Oh Myoungdon, Ruiz-Palacios Guillermo M., Benfield Thomas, Fätkenheuer Gerd, Kortepeter Mark G., Atmar Robert L., Creech C. Buddy, Lundgren Jens, Babiker Abdel G., Pett Sarah, Neaton James D., Burgess Timothy H., Bonnett Tyler, Green Michelle, Makowski Mat, Osinusi Anu, Nayak Seema, Lane H. Clifford. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
- chloroquine. *J Clin Epidemiol.* 2020; 123: 120-126. PMID: 32330521
 PMCID: PMC7194626 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016
4. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.com <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=COVID-19>
5. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, Maes P. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2009; 53 (8): 3416-3421. DOI: 10.1128/AAC.01509-08
6. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek Th.G., Seidah N.G., Nichol St.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal.* 2005; 2 (1): 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
7. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W. and Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research.* 2020; 30 (3): 269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
8. Delvecchio R., Higa L.M., Pezzuto P., Valadão A.L., Garcez P.P., Monteiro F.L., Loiola E.C., Dias A.A., Silva F.J.M., Aliota M.T., Caine E.A., Osorio J.E., Bellio M., O'Connor D.H., Rehen S., de Aguiar R.S., Savarino A., Campanati L., Tanuri A. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses.* 2016; 8 (12): 322. DOI: 10.3390/v8120322. PMID: 27916837
9. te Velthuis A.J.W., van den Worm S.H.E., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J., van Hemert M.J. Zn2+ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. PMID: 32330521 PMCID: PMC7194626 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016
10. Gao J, Tian Zh., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14: 723. DOI: 10.5582/bst.2020.01047. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
11. Gautret P, Lagier J.-Ch., Parola Ph.,Hoang V.Th., Meddeb L, Mailhe M., Doudrier B., Courjon J., Giordanengo V, Vieira V.E., Dupont H.T, Honoré S., Colson Ph., Chabrière E., La Scola B., Rolain J.-M., Brouqui Ph., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>
12. Chu C.M., Cheng V.C.C., Hung I.F.N., Wong M.M.L., Chan K.H., Chan K.S., Kao R.Y.T., Poon L.L.M., C.L.P., Guan Y., Peiris J.S.M., Yuen K.Y., HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004; 59: 252-256. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658
13. Chan K.S., Lai S.T., Chu C.M., Tsui E., Tam C.Y., Wong M.M.L., Tse M.W., Que T.L., Peiris J.S.M., Sung J., Wong V.C.W., Yuen K.Y. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003; 9: 399-406. PMID: 14660806
14. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby P.W., Zhang D., Wang C. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. PMID: 32187464
15. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Zh., Xia Zh., Su Y, Ma Zh., Zhang Y, Li Zh., He Q., Liu L., Fu Y., Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *MedRxiv.* 2020; DOI: 10.1101/2020.02.17.20024018. PMID: 32239761
16. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren H.-W, Zuo Y, Li H, Wang J, Xu Q.-B, Yu W.-X, Liu J, Shao Ch., Hao J.-J, Wang Ch.-Zh., Ma Y, Wang Zh., Yanagihara R. J.-M. Wang, Deng Y. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 DOI: 10.1101/2020.03.25.20037721. PMID: 32361738
17. Yan D, Liu X.-Y, Zhu Y.-N, Huang L., Dan B.-T, Zhang G.-J., Gao Y.-H. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2000799. DOI: 10.1183/13993003.00799-2020
18. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y, Shen C, Li X, Peng L, Huang D, Zhang J, Zhang S, Wang F, Liu J, Chen L, Chen S, Wang Z, Zhang Z, Cao R, Zhong W, Liu Y, Liu L. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering.* 2020; DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
19. de Wit E., Feldmann E., Cronin J., Jordan R., Okumura A., Thomas T., Scott D., Cihlar T., Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2020; 117 (12): 6771-6776. DOI: 10.1073/pnas.1922083117. PMID: 32054787
20. Beigel John H., Tomashek Kay M., Dodd Lori E., Mehta Aneesh K., Zingman Barry S., Kalil Andre C., Hohmann Elizabeth, Chu Helen Y, Luetkemeyer Annie, Kline Susan, Lopez de Castilla Diego, Finberg Robert W, Dierberg Kerry, Tapson Victor, Hsieh Lanny, Patterson Thomas F, Paredes Roger, Sweeney Daniel A., Short William R., Touloumi Giota, Lye David Chien, Ohmagari Norio, Oh Myoungdon, Ruiz-Palacios Guillermo M., Benfield Thomas, Fätkenheuer Gerd, Kortepeter Mark G., Atmar Robert L., Creech C. Buddy, Lundgren Jens, Babiker Abdel G., Pett Sarah, Neaton James D., Burgess Timothy H., Bonnett Tyler, Green Michelle, Makowski Mat, Osinusi Anu, Nayak Seema, Lane H. Clifford. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

21. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J.K., Cleary P, Khaw F.M., Lim W.Sh., Makki S., Rooney K.D., Nguyen-Van-Tam J.S., Beck Ch.R. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211 (1): 80-90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396. PMID: 25030060
22. Shen Ch., Wang Zh., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Wei J., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Zh., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Zh., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1582-1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783. PMID: 32219428
23. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu., Zhou M., Chen L., Meng Sh., Hu Y., Peng Ch., Yuan M., Huang J., Wang Z., Yu J., Gao., Wang D., Yu X., Li L., Zhang J., Wu X., Li B., Xu Y., Chen W., Peng Y., Hu Y., Lin L., Liu X., Huang Sh., Zhou Zh., Zhang L., Wang Y., Zhang Zh., Deng K., Xia Zh., Gong Q., Zhang W., Zheng X., Liu Y., Yang H., Zhou D., Yu D., Hou J., Shi Zh., Chen S., Chen Zh., Zhang X., Yang X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020; 117 (17): 9490-9496; first published April 6, 2020. DOI: 10.1073/pnas.2004168117. PMID: 32253318
24. Pandey S., Vyas G.N. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion.* 2012; 52 (Suppl. 1): 65S-79S. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03663.x
25. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research.* June 2020; 178: 104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. PMID: 32251768
26. Rossignol J.-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection and Public Health.* 2016; 9 (3): 227-230. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.04.001
27. Sisk J.M., Frieman M.B., Machamer C.E. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. *J Gen Virol.* 2018; 99 (5): 619-630. DOI: 10.1099/jgv.0.001047. PMID: 29557770
28. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.Ng, Fan E., Oczkowski S., Levy M.M., Derde L., Dzierba A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertow D.S., Maitland K., Alshamsi F., Bellley-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J.S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M.J., Alexander P.E., Arrington A., Centofanti J.E., Citerio G., Baw B., Memish Z.A., Hammond N., Hayden F.G., Evans L., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign. Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine.* 2020; 48 (6): e440-e469 Volume Online First — Issue — DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363. PMID: 32222812
29. Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro, Falorni M.A., Giordano C., Giordano R., Pivonello R., Pofi R., Hasenmajer V., Venneri M.A., Sbardella E., Simeoli C., Scaroni C., Lenzi A. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *Journal of Endocrinological Investigation.* (43): 1141-1147 DOI: 10.1007/s40618-020-01266-w
30. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A.A., Almekhlafi G.A., Hussein M.A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdulmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A.M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Deeb A.M., Al Mutairi H., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R.A., Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir. Crit Care Med.* 2018; 197: 757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116
31. Lee N., Chan K.C.A., Hui D.S., Ng E.K.O., Wu A., Chiu R.W.K., Wong V.W.S., Chan P.K.S., Wong K.T., Wong E., Cockram C.S., Tam J.S., Sung J.J.Y., Lo Y. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004; 31: 304-309. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
32. Chen R.-Ch., Tang X.-P., Tan Sh.-Y., Liang B.-L., Wan Zh.-Y., Fang J.-Q., Zhong N. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids. *Chest Journal.* 2006; 129 (6): 1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441. PMID: 16778260
33. Zha L., Li Sh., Pan L., Tefsen B., Li Y., French N., Chen L., Yang G., Villanueva E.V. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia.* 2020; 212 (9): 416-420 DOI: 10.5694/mja2.50577. PMID: 32296987
34. Keskin O., Farzan N., Birben E., H.Akel, Karaaslan C., Maitland-van der Zee A.H., Wechsler M.E., Vijverberg S.J., Kalayci O. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9: 2. Published online 2019 Jan 9. DOI: 10.1186/s13601-018-0239-2. PMID: 30647901
35. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Zh., Wang J., Zheng Ch. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Advances.* 2020; 4 (7): 1307-1310. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001907. PMID: 32243501
36. Case Study: Treating COVID-19 in a Patient with Multiple Myeloma [news release]. Washington. Published April 3, 2020. [hematology.org/newsroom/press-releases/2020/case-study-treating-covid-19](https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2020/case-study-treating-covid-19). Accessed April 7, 2020.
37. Jones G., Ding Ch. Tocilizumab: A Review of Its Safety and Efficacy in Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010; 3: 81-89. DOI: 10.4137/CMAMD.S4864
38. Gritti G., Raimondi F., Ripamonti D., Riva L., Landi F., Alborghetti L., Frigeni M., Damiani M., Micò C., Fagioli S., Cosentini R., Lorini F.L., Fabretti F., Morgan J.H., Owens B.M.J., Kanhai K., Cowburn J., Rizzi M., Di Marco E., Rambaldi A. Use of siltuximab in patients with
21. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J.K., Cleary P, Khaw F.M., Lim W.Sh., Makki S., Rooney K.D., Nguyen-Van-Tam J.S., Beck Ch.R. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211 (1): 80-90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396. PMID: 25030060
22. Shen Ch., Wang Zh., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Wei J., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Zh., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Zh., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1582-1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783. PMID: 32219428
23. Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu., Zhou M., Chen L., Meng Sh., Hu Y., Peng Ch., Yuan M., Huang J., Wang Z., Yu J., Gao., Wang D., Yu X., Li L., Zhang J., Wu X., Li B., Xu Y., Chen W., Peng Y., Hu Y., Lin L., Liu X., Huang Sh., Zhou Zh., Zhang L., Wang Y., Zhang Zh., Deng K., Xia Zh., Gong Q., Zhang W., Zheng X., Liu Y., Yang H., Zhou D., Yu D., Hou J., Shi Zh., Chen S., Chen Zh., Zhang X., Yang X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020; 117 (17): 9490-9496; first published April 6, 2020. DOI: 10.1073/pnas.2004168117. PMID: 32253318
24. Pandey S., Vyas G.N. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion.* 2012; 52 (Suppl. 1): 65S-79S. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03663.x
25. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research.* June 2020; 178: 104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. PMID: 32251768
26. Rossignol J.-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection and Public Health.* 2016; 9 (3): 227-230. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.04.001
27. Sisk J.M., Frieman M.B., Machamer C.E. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. *J Gen Virol.* 2018; 99 (5): 619-630. DOI: 10.1099/jgv.0.001047. PMID: 29557770
28. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.Ng, Fan E., Oczkowski S., Levy M.M., Derde L., Dzierba A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertow D.S., Maitland K., Alshamsi F., Bellley-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J.S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M.J., Alexander P.E., Arrington A., Centofanti J.E., Citerio G., Baw B., Memish Z.A., Hammond N., Hayden F.G., Evans L., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign. Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine.* 2020; 48 (6): e440-e469 Volume Online First — Issue — DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363. PMID: 32222812
29. Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro, Falorni M.A., Giordano C., Giordano R., Pivonello R., Pofi R., Hasenmajer V., Venneri M.A., Sbardella E., Simeoli C., Scaroni C., Lenzi A. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *Journal of Endocrinological Investigation.* (43): 1141-1147 DOI: 10.1007/s40618-020-01266-w
30. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F., Sindi A.A., Almekhlafi G.A., Hussein M.A., Jose J., Pinto R., Al-Omari A., Kharaba A., Almotairi A., Al Khatib K., Alraddadi B., Shalhoub S., Abdulmomen A., Qushmaq I., Mady A., Solaiman O., Al-Aithan A.M., Al-Raddadi R., Ragab A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Deeb A.M., Al Mutairi H., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R.A., Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir. Crit Care Med.* 2018; 197: 757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116
31. Lee N., Chan K.C.A., Hui D.S., Ng E.K.O., Wu A., Chiu R.W.K., Wong V.W.S., Chan P.K.S., Wong K.T., Wong E., Cockram C.S., Tam J.S., Sung J.J.Y., Lo Y. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004; 31: 304-309. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
32. Chen R.-Ch., Tang X.-P., Tan Sh.-Y., Liang B.-L., Wan Zh.-Y., Fang J.-Q., Zhong N. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids. *Chest Journal.* 2006; 129 (6): 1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441. PMID: 16778260
33. Zha L., Li Sh., Pan L., Tefsen B., Li Y., French N., Chen L., Yang G., Villanueva E.V. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia.* 2020; 212 (9): 416-420 DOI: 10.5694/mja2.50577. PMID: 32296987
34. Keskin O., Farzan N., Birben E., H.Akel, Karaaslan C., Maitland-van der Zee A.H., Wechsler M.E., Vijverberg S.J., Kalayci O. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9: 2. Published online 2019 Jan 9. DOI: 10.1186/s13601-018-0239-2. PMID: 30647901
35. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Lu Zh., Wang J., Zheng Ch. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Advances.* 2020; 4 (7): 1307-1310. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001907. PMID: 32243501
36. Case Study: Treating COVID-19 in a Patient with Multiple Myeloma [news release]. Washington. Published April 3, 2020. [hematology.org/newsroom/press-releases/2020/case-study-treating-covid-19](https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2020/case-study-treating-covid-19). Accessed April 7, 2020.
37. Jones G., Ding Ch. Tocilizumab: A Review of Its Safety and Efficacy in Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010; 3: 81-89. DOI: 10.4137/CMAMD.S4864
38. Gritti G., Raimondi F., Ripamonti D., Riva L., Landi F., Alborghetti L., Frigeni M., Damiani M., Micò C., Fagioli S., Cosentini R., Lorini F.L., Fabretti F., Morgan J.H., Owens B.M.J., Kanhai K., Cowburn J., Rizzi M., Di Marco E., Rambaldi A. Use of siltuximab in patients with

- COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv*. preprint DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561
39. Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COV-AID). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04330638. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04330638>
 40. Regeneron and sanofi provide update on u.s. phase 2/3 adaptive-designed trial of kevezara® (sarilumab) in hospitalized covid-19 patients. TARRYTOWN, N.Y. and PARIS, April 27, 2020 /PRNewswire/ — <https://www.prnewswire.com/news-releases/regeneron-and-sanofi-provide-update-on-us-phase-23-adaptive-designed-trial-of-kevezara-sarilumab-in-hospitalized-covid-19-patients-301047326.html>
 41. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., Oltolini Ch., Castiglioni B., Din Ch.T., Boffini N., Tomelleri A., Farina N., Ruggeri A., Rovere-Querini P., Di Lucca G., Martinenghi S., Scotti R., Tresoldi M., Ciceri F., Landoni G., Zangrillo A., Scarpellini P., Dagna L. 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. Published Online May 7. DOI: 10.1016/S2665-9913 (20)30127-2. PMID: 32501454
 42. O'Shea J.J., Kontzias A., Yamaoka K., Tanaka Y., Laurence A. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* Author manuscript; 2013; 72 (Suppl 2): ii111-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202576. PMID: 23532440
 43. 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): 318-356. PMID: 32333918 PMID: PMC7177073 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 44. Safety and Efficacy of Ruxolitinib for COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04348071. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348071>
 45. Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. CALAVI (Calquence Against the Virus) (ACE-ID-201). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04346199. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346199>
 46. TOFAcitinib in SARS-CoV2 Pneumonia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04332042. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332042>
 47. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. *The interferon. Proc R Soc London Ser B.* 1957; 147: 258-267. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048
 48. Charles E. Samuel. Antiviral Actions of Interferons. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14 (4): 778-809. DOI: 10.1128/CMR.14.4.778-809.2001
 49. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Montgomery S.A., Hogg A., Babusis D., Clarke M.O., Spahn J.E., Bauer L., Sellers S., Porter D., Feng J.Y., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.* 2020; 11. 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6. PMID: 31924756
 50. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidarous A.Y., Almakhlafti G.A., Albarrak M.M., Memish Z.A., Albarrak A.M. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14: 1090-1095. DOI: 10.1016/S1473-3099 (14)70920-X. PMID: 25278221
 51. Arabi Y.M., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., Jose J., Alraddadi B., Almotairi A., Al Khatib K., Abdulmomen A., Qushmaq I., Sindi A.A., Mady A., Solaiman O., Al-Raddadi R., Maghrabi K., Ragab A., Al Mekhlafi G.A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Kharaba A., Gramish J.A., Al-Aithan A.M., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: A multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* 2020; 70 (9): 1837-1844. DOI: 10.1093/cid/ciz544. PMID: 31925415
 52. National institutes of health. immune-based therapy under evaluation for treatment of COVID-19. Last Updated: May 12, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/>
 53. Hung I.F.-N., Lung K.-Ch., Tso E.Y.-K., Liu R., Chung T.W.-H., Chu M.-Y., Ng Y.-Y., Lo J., Chan J., Tam A.R., Shum H.-P., Chan V., Wu A.K.-L., Sin K.-M., Leung W.-Sh., Law W.-L., Lung D.Ch., Sin S., Yeung P., Yip C.Ch.-Y., Zhang R.R., Fung A.Y.-F., Yan E.Y.-W., Leung K.-H., Ip J.D., Chu A.W.-H., Chan W.-M., Ng A.Ch.-K., Lee R., Fung K., Yeung A., Wu T.-Ch., Chan J.W.-M., Yan W.-W., Chan W.-M., Chan J. F.-W., Lie A.K.-W., Tsang O.T.-Y., Cheng V.Ch.-Ch., Que T.-L., Lau Ch.-S., Chan K.-H., To K.K.-W., Yuen K.-Y. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10238): 1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)31042-4. PMID: 32401715
 54. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang Ch. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020; 179: 104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811. PMID: 32360182
 55. de Jong H.J.I., Kingwell E., Shirani A., Tervaert J.W.C., Hupperts R., Zhao Y., Zhu F., Evans Ch., van der Kop M.L., Trabulsee A., Gustafson P., Petkau J., Marrie R.A., Tremlett H., British Columbia Multiple Sclerosis Clinic Neurologists. Evaluating the safety of β -interferons in MS: a series of nested case-control studies. *Neurology.* 2017; 88 (24): 2310-2320. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004037. PMID: 28500224
 56. Hu Y., Ye Y., Ye L., Wang X., Yu H. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (32): e16683. DOI: 10.1097/MD.00000000000016683. PMID: 31393369
 57. Open-label, Randomized Study of IFX-1 in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (PANAMO). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04333420. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333420>
 58. Golchin A., Seyedjafari E., Ardehsheeryajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep.* 2020; Apr 13: 1-7. DOI: 10.1007/s12015-020-09973-w. PMID: 32281052
 - COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv*. preprint DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561
 39. Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (COV-AID). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04330638. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04330638>
 40. Regeneron and sanofi provide update on u.s. phase 2/3 adaptive-designed trial of kevezara® (sarilumab) in hospitalized covid-19 patients. TARRYTOWN, N.Y. and PARIS, April 27, 2020 /PRNewswire/ — <https://www.prnewswire.com/news-releases/regeneron-and-sanofi-provide-update-on-us-phase-23-adaptive-designed-trial-of-kevezara-sarilumab-in-hospitalized-covid-19-patients-301047326.html>
 41. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., Oltolini Ch., Castiglioni B., Din Ch.T., Boffini N., Tomelleri A., Farina N., Ruggeri A., Rovere-Querini P., Di Lucca G., Martinenghi S., Scotti R., Tresoldi M., Ciceri F., Landoni G., Zangrillo A., Scarpellini P., Dagna L. 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. Published Online May 7. DOI: 10.1016/S2665-9913 (20)30127-2. PMID: 32501454
 42. O'Shea J.J., Kontzias A., Yamaoka K., Tanaka Y., Laurence A. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* Author manuscript; 2013; 72 (Suppl 2): ii111-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202576. PMID: 23532440
 43. 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): 318-356. PMID: 32333918 PMID: PMC7177073 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 44. Safety and Efficacy of Ruxolitinib for COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04348071. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348071>
 45. Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. CALAVI (Calquence Against the Virus) (ACE-ID-201). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04346199. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346199>
 46. TOFAcitinib in SARS-CoV2 Pneumonia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04332042. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332042>
 47. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. *The interferon. Proc R Soc London Ser B.* 1957; 147: 258-267. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048
 48. Charles E. Samuel. Antiviral Actions of Interferons. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14 (4): 778-809. DOI: 10.1128/CMR.14.4.778-809.2001
 49. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Montgomery S.A., Hogg A., Babusis D., Clarke M.O., Spahn J.E., Bauer L., Sellers S., Porter D., Feng J.Y., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.* 2020; 11. 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6. PMID: 31924756
 50. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidarous A.Y., Almakhlafti G.A., Albarrak M.M., Memish Z.A., Albarrak A.M. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14: 1090-1095. DOI: 10.1016/S1473-3099 (14)70920-X. PMID: 25278221
 51. Arabi Y.M., Shalhoub S., Mandourah Y., Al-Hameed F., Al-Omari A., Al Qasim E., Jose J., Alraddadi B., Almotairi A., Al Khatib K., Abdulmomen A., Qushmaq I., Sindi A.A., Mady A., Solaiman O., Al-Raddadi R., Maghrabi K., Ragab A., Al Mekhlafi G.A., Balkhy H.H., Al Harthy A., Kharaba A., Gramish J.A., Al-Aithan A.M., Al-Dawood A., Merson L., Hayden F.G., Fowler R. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: A multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* 2020; 70 (9): 1837-1844. DOI: 10.1093/cid/ciz544. PMID: 31925415
 52. National institutes of health. immune-based therapy under evaluation for treatment of COVID-19. Last Updated: May 12, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/>
 53. Hung I.F.-N., Lung K.-Ch., Tso E.Y.-K., Liu R., Chung T.W.-H., Chu M.-Y., Ng Y.-Y., Lo J., Chan J., Tam A.R., Shum H.-P., Chan V., Wu A.K.-L., Sin K.-M., Leung W.-Sh., Law W.-L., Lung D.Ch., Sin S., Yeung P., Yip C.Ch.-Y., Zhang R.R., Fung A.Y.-F., Yan E.Y.-W., Leung K.-H., Ip J.D., Chu A.W.-H., Chan W.-M., Ng A.Ch.-K., Lee R., Fung K., Yeung A., Wu T.-Ch., Chan J.W.-M., Yan W.-W., Chan W.-M., Chan J. F.-W., Lie A.K.-W., Tsang O.T.-Y., Cheng V.Ch.-Ch., Que T.-L., Lau Ch.-S., Chan K.-H., To K.K.-W., Yuen K.-Y. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10238): 1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)31042-4. PMID: 32401715
 54. Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J., Paessler S., Huang Ch. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020; 179: 104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811. PMID: 32360182
 55. de Jong H.J.I., Kingwell E., Shirani A., Tervaert J.W.C., Hupperts R., Zhao Y., Zhu F., Evans Ch., van der Kop M.L., Trabulsee A., Gustafson P., Petkau J., Marrie R.A., Tremlett H., British Columbia Multiple Sclerosis Clinic Neurologists. Evaluating the safety of β -interferons in MS: a series of nested case-control studies. *Neurology.* 2017; 88 (24): 2310-2320. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004037. PMID: 28500224
 56. Hu Y., Ye Y., Ye L., Wang X., Yu H. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (32): e16683. DOI: 10.1097/MD.00000000000016683. PMID: 31393369
 57. Open-label, Randomized Study of IFX-1 in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (PANAMO). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04333420. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333420>
 58. Golchin A., Seyedjafari E., Ardehsheeryajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep.* 2020; Apr 13: 1-7. DOI: 10.1007/s12015-020-09973-w. PMID: 32281052

59. Website of the British society for antimicrobial therapy <http://bsac.org.uk/>
60. Website of National Institute for Health and Care Excellence [NICE] <https://www.nice.org.uk/guidance>
61. Qing Y, Wenyang J, Raoyao L. COVID-19 Patients with Gastrointestinal Symptoms Are More Likely to Develop into Severe Cases «Science and Technology Daily», 21.04.2020 https://gmcc.alibabadoctor.com/news/detail?content_id=1496ca6b1c270a6e8a38dd9f2471d795
62. Белобородова Н.В. «Сепсис. Метаболический подход». Монография. М.: Издательство Медицинское информационное агентство «МИА»; 2018. 272. ISBN: 978-5-9986-0350-1
63. Beloborodova N.V., Sarshor Yu.N., Bedova A.Yu., Chernevskaya E.A., Pautova A.K. Involvement of Aromatic Metabolites in the Pathogenesis of Septic Shock. *SHOCK*. 2018; 50 (3): 273-279. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001064
64. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. of Crit. Care*. 2018; 43: 246-255. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.09.014
65. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018. 14 (5): 96-119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
66. Beloborodova N.V., Grechko A.V., Olenin A.Yu. Chapter «Metabolomic Discovery of Microbiota Dysfunction as the Cause of Pathology» in Book «Infection and Sepsis» InTechOpen [online first]. DOI: 10.5772/intechopen.87176
67. Белобородова Н.В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 62-79. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79
68. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 3 (03.03.2020), раздел 4.5.1. Особенности клинических проявлений. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73647088/>
69. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.04.19.20054262
70. Митинцев О.Д., Крупинов Н.М. Патологическая анатомия легких при COVID-19: атлас. Москва; Рязань: Издательство ГУП РО «Рязанская областная типография», 2020. — 52 с., ил. 62
71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Zh., Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X., Guan L, Wei Y, Li H., Wu X, Xu J, Tu Sh., Zhang Y, Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30566-3.
72. Self W.H., Balk R.A., Grijalva C.G., Williams D.J., Zhu Y., Anderson E.J., Waterer G.W., Courtney D.M., Bramley A.M., Trabue Ch., Fakhran Sh., Blaschke A.J., Jain S., Edwards K.M., Wunderink R.G. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia (multicenter study). *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (2): 183-190. DOI: 10.1093/cid/cix317. PMID: 28407054
73. Grondman I, Pirvu A., Riza A., Ioana M., Mihai G., Netea M.G. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. Review Article. *Biochemical Society Transactions*. 2020; 48: 1-14. DOI: 10.1042/BST20190029.
74. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou Ch.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei Ch.-L., Hui D.S.C., Du B., Li L.-J., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R.-Ch., Tang Ch.-L., Wang T., Chen P.-Y., Xiang J., Li Sh.-Y., Wang J.-L., Liang Z.-J., Peng Y.-X., Wei L., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J.-Y., Chen Zh., Li G., Zheng Zh.-J., Qiu Sh.-Q., Luo J., Ye Ch.-J., Zhu Sh.-Y., Zhong N.-Sh., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720. NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
75. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 505: 190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
76. Jereb M., Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; Apr; 118 (5-6): 170-174. DOI: 10.1007/s00508-006-0563-8
77. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG173] Published date: 01 May 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>
78. Sorbera L.A., Graul A.I., Dulsat C. Taking aim at a fast-moving target: targets to watch for SARS-CoV-2 and COVID-19. *Drugs of the Future*. 2020; 45 (4): 1-6 (Advanced Publication). DOI: 10.1358/dof.2020.45.4.3150676
79. Bhattacharya S., Sen N., Yiming M.T., Patel R., Parthasarathi K., Quadri S., Issekutz A.C., Bhattacharya J. High tidal volume ventilation induces proinflammatory signaling in rat lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 28: 218-224. DOI: 10.1165/rcmb.4763.
80. Ries C., Petrides P.E. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995; 376 (6): 345-355. PMID: 7576228
81. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem*. 1997; 378: 151-160. PMID: 9165065
82. Bode W., Maskos K. Structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases. Review. *Biol Chem*. 2003; 384 (6): 863-872. DOI: 10.1515/BC.2003.097.
83. Castro M.M., Kandasamy A.D., Youssef N., Schulz R. Matrix Metalloproteinase Inhibitor Properties of Tetracyclines: Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases. *Pharmacol Res*. 2011; 64 (6): 551-560. Epub 2011 May 31. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.05.005.
59. Website of the British society for antimicrobial therapy <http://bsac.org.uk/>
60. Website of National Institute for Health and Care Excellence [NICE] <https://www.nice.org.uk/guidance>
61. Qing Y, Wenyang J, Raoyao L. COVID-19 Patients with Gastrointestinal Symptoms Are More Likely to Develop into Severe Cases «Science and Technology Daily», 21.04.2020 https://gmcc.alibabadoctor.com/news/detail?content_id=1496ca6b1c270a6e8a38dd9f2471d795
62. Beloborodova N.V. «Sepsis. The metabolic approach». Monograph. M.: Publishing house Medical information agency «MIA»; 2018. 272 [In Russ.]. ISBN: 978-5-9986-0350-1
63. Beloborodova N.V., Sarshor Yu.N., Bedova A.Yu., Chernevskaya E.A., Pautova A.K. Involvement of Aromatic Metabolites in the Pathogenesis of Septic Shock. *SHOCK*. 2018; 50 (3): 273-279. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001064
64. Beloborodova N.V., Olenin A.Yu., Pautova A.K. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration. *J. of Crit. Care*. 2018; 43: 246-255. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.09.014
65. Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology* 2018; 14 (5): 96-119. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
66. Beloborodova N.V., Grechko A.V., Olenin A.Yu. Chapter «Metabolomic Discovery of Microbiota Dysfunction as the Cause of Pathology» in Book «Infection and Sepsis» InTechOpen [online first]. DOI: 10.5772/intechopen.87176
67. Beloborodova N.V. Metabolism of Microbiota in Critical Illness (Review and Postulates). *Obshchaya Reanimatologiya—General Reanimatology*. 2019; 15 (6): 62-79 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79
68. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 3 (03.03.2020), section 4.5.1. Features of clinical manifestations [In Russ.]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73647088/>
69. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.04.19.20054262
70. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Chernyav A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M. Pathological anatomy of the lungs in COVID-19: an atlas. Moscow; Ryazan: Publishing house GUP RO «Ryazan Regional Printing House», 2020. — 52 p., il. 62 [In Russ.]
71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Zh., Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X., Guan L, Wei Y, Li H., Wu X, Xu J, Tu Sh., Zhang Y, Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30566-3.
72. Self W.H., Balk R.A., Grijalva C.G., Williams D.J., Zhu Y., Anderson E.J., Waterer G.W., Courtney D.M., Bramley A.M., Trabue Ch., Fakhran Sh., Blaschke A.J., Jain S., Edwards K.M., Wunderink R.G. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia (multicenter study). *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (2): 183-190. DOI: 10.1093/cid/cix317. PMID: 28407054
73. Grondman I, Pirvu A., Riza A., Ioana M., Mihai G., Netea M.G. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. Review Article. *Biochemical Society Transactions*. 2020; 48: 1-14. DOI: 10.1042/BST20190029.
74. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou Ch.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei Ch.-L., Hui D.S.C., Du B., Li L.-J., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R.-Ch., Tang Ch.-L., Wang T., Chen P.-Y., Xiang J., Li Sh.-Y., Wang J.-L., Liang Z.-J., Peng Y.-X., Wei L., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J.-Y., Chen Zh., Li G., Zheng Zh.-J., Qiu Sh.-Q., Luo J., Ye Ch.-J., Zhu Sh.-Y., Zhong N.-Sh., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720. NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
75. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 505: 190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
76. Jereb M., Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; Apr; 118 (5-6): 170-174. DOI: 10.1007/s00508-006-0563-8
77. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG173] Published date: 01 May 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>
78. Sorbera L.A., Graul A.I., Dulsat C. Taking aim at a fast-moving target: targets to watch for SARS-CoV-2 and COVID-19. *Drugs of the Future*. 2020; 45 (4): 1-6 (Advanced Publication). DOI: 10.1358/dof.2020.45.4.3150676
79. Bhattacharya S., Sen N., Yiming M.T., Patel R., Parthasarathi K., Quadri S., Issekutz A.C., Bhattacharya J. High tidal volume ventilation induces proinflammatory signaling in rat lung endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 28: 218-224. DOI: 10.1165/rcmb.4763.
80. Ries C., Petrides P.E. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995; 376 (6): 345-355. PMID: 7576228
81. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem*. 1997; 378: 151-160. PMID: 9165065
82. Bode W., Maskos K. Structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases. Review. *Biol Chem*. 2003; 384 (6): 863-872. DOI: 10.1515/BC.2003.097.
83. Castro M.M., Kandasamy A.D., Youssef N., Schulz R. Matrix Metalloproteinase Inhibitor Properties of Tetracyclines: Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases. *Pharmacol Res*. 2011; 64 (6): 551-560. Epub 2011 May 31. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.05.005.

84. Acharya M.R., Venitz J., Figg W.D., Sparreboom A. Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases. *Drug Resistance Updates*. 2004; 7 (3): 195-208. DOI: 10.1016/j.drug.2004.04.002
85. Steinberg J., Fink G., Picone A., Searles B., Schiller H., Lee H.M., Nieman G. Evidence of increased matrix metalloproteinase-9 concentration in patients following cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2001; 33: 218-222. PMID: 11806432
86. Lin T.C., Li C.Y., Tsai C.S., Ku C.H., Wu C.T., Wong C.S., Ho S.T. Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2005; 100 (6): 1554-1560. DOI: 10.1213/01.ANE.0000154307.92060.84
87. Joffs C., Gunasinghe H.R., Multani M.M., Dorman B.H., Kratz J.M., Crumbley A.J. 3rd, Crawford F.A. Jr., Spinale F.G. Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 1518-1523. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)02442-0
88. Zhang C., Gong W., Liu H., Guo Z., Ge S. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 with low-dose doxycycline reduces acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 (12): 4975-82. eCollection 2014. PMID: 25663995. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307442/>
89. Dalvi P.S., Singh A., Trivedi H.R., Ghanchi F.D., Parmar D.M., Mistry S.D. Effect of doxycycline in patients of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease with stable symptoms. *Annals of Thoracic Medicine*. 2011; 6 (4): 221-226. <http://www.thoracicmedicine.org>. DOI: 10.4103/1817-1737.84777
90. Doroszko A., Hurst Th.S., Polewicz D., Sawicka J., J. Fert-Bober, D.H. Johnson, G. Sawicki. Effects of MMP-9 inhibition by doxycycline on proteome of lungs in high tidal volume mechanical ventilation-induced acute lung injury. *Proteome Sci*. 2010; 8: 3. Published online 2010 Jan 29. DOI: 10.1186/1477-5956-8-3. PMCID: PMC2824689 PMID: 20205825 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824689/>
91. Sochor M., Richter S., Schmidt A., Hempel S., Hopt U.T., Keck T. Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 with Doxycycline Reduces Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Digestion*. 2009; 80 (2): 65-73. DOI: 10.1159/000212080
92. Зырянков С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С. Доксциклин в современной клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22 (1): 21-28. DOI: 10.36488/ctac.2020.1.21-28
93. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J., Steere A.C., Klempner M.S., Krause P.J., Bakken J.S., Strle F., Stanek G., Bockenstedt L., Fish D., Dumler J.S., Nadelman R.B. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (9): 1089-1134. DOI: 10.1086/508667
94. van Zuuren E.J., Kramer S., Carter B., Graber M.A., Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 3: CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub4
95. Müllegger R.R., Glatz M. Skin manifestations of lime borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9 (6): 355-368. DOI: 10.2165/0128071-200809060-00002
96. Torresani C., Pavesi A., Manara G.C. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. 1997; 36 (12): 938-946. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1997.00301.x
97. Heneghan C., Aronson J., Hobbs R., Mahtani K. Rapidly managing pneumonia in older people during a pandemic. The Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Oxford COVID-19 Evidence Service Team. March 16, 2020 <https://www.cebm.net/covid-19/rapidly-managing-pneumonia-in-older-people-during-a-pandemic/>
98. Dalvi P.S., Singh A., Trivedi H. R., Ghanchi F. D., Parmar D.M., Mistry S.D. Effect of Doxycycline in Patients of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Stable Symptoms. *Ann Thorac Med* 2011; 6 (4): 221-226. DOI: 10.4103/1817-1737.84777
99. van der Waaij D. Colonization Resistance of the Digestive Tract — Mechanism and Clinical Consequences. *Nahrung* 1987; 31 (5-6): 507-517 DOI: 10.1002/food.19870310551
100. Vollaard E.J., Clasener H.A., Van Griethuysen A.J.A., Janssen A.J.H.M., Sanders-Reimers A.H.J., Muller N.F., Huige P.J. Influence of cefaclor, phenethicillin, co-trimoxazole and doxycycline on colonization resistance in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (5): 747-758. DOI: 10.1093/jac/22.5.747
101. Gorbach S.L., Barza M., Giuliano M., Jacobus N.V. Colonization resistance of the human intestinal microflora: testing the hypothesis in normal volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988; 7 (1): 98-102. DOI: 10.1007/BF0196219
102. Vollaard E.J., Clasener H.A., van Saene H.K., Muller N.F. Effect on colonization resistance: an important criterion in selecting antibiotics. *Drug Intel. and Clin. Pharm.* 1990; 24 (1): 60-66. DOI: 10.1177/106002809002400113
84. Acharya M.R., Venitz J., Figg W.D., Sparreboom A. Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases. *Drug Resistance Updates*. 2004; 7 (3): 195-208. DOI: 10.1016/j.drug.2004.04.002
85. Steinberg J., Fink G., Picone A., Searles B., Schiller H., Lee H.M., Nieman G. Evidence of increased matrix metalloproteinase-9 concentration in patients following cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2001; 33: 218-222. PMID: 11806432
86. Lin T.C., Li C.Y., Tsai C.S., Ku C.H., Wu C.T., Wong C.S., Ho S.T. Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2005; 100 (6): 1554-1560. DOI: 10.1213/01.ANE.0000154307.92060.84
87. Joffs C., Gunasinghe H.R., Multani M.M., Dorman B.H., Kratz J.M., Crumbley A.J. 3rd, Crawford F.A. Jr., Spinale F.G. Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 1518-1523. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)02442-0
88. Zhang C., Gong W., Liu H., Guo Z., Ge S. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 with low-dose doxycycline reduces acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 (12): 4975-82. eCollection 2014. PMID: 25663995. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307442/>
89. Dalvi P.S., Singh A., Trivedi H.R., Ghanchi F.D., Parmar D.M., Mistry S.D. Effect of doxycycline in patients of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease with stable symptoms. *Annals of Thoracic Medicine*. 2011; 6 (4): 221-226. <http://www.thoracicmedicine.org>. DOI: 10.4103/1817-1737.84777
90. Doroszko A., Hurst Th.S., Polewicz D., Sawicka J., J. Fert-Bober, D.H. Johnson, G. Sawicki. Effects of MMP-9 inhibition by doxycycline on proteome of lungs in high tidal volume mechanical ventilation-induced acute lung injury. *Proteome Sci*. 2010; 8: 3. Published online 2010 Jan 29. DOI: 10.1186/1477-5956-8-3. PMCID: PMC2824689 PMID: 20205825 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824689/>
91. Sochor M., Richter S., Schmidt A., Hempel S., Hopt U.T., Keck T. Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 with Doxycycline Reduces Pancreatitis-Associated Lung Injury. *Digestion*. 2009; 80 (2): 65-73. DOI: 10.1159/000212080
92. Zyryanov S.K., Golub A.V., Kozlov R.S. Doxycycline in the current clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2020; 22 (1): 21-28 [In Russ.]. DOI: 10.36488/ctac.2020.1.21-28
93. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J., Steere A.C., Klempner M.S., Krause P.J., Bakken J.S., Strle F., Stanek G., Bockenstedt L., Fish D., Dumler J.S., Nadelman R.B. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (9): 1089-1134. DOI: 10.1086/508667
94. van Zuuren E.J., Kramer S., Carter B., Graber M.A., Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 3: CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub4
95. Müllegger R.R., Glatz M. Skin manifestations of lime borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9 (6): 355-368. DOI: 10.2165/0128071-200809060-00002
96. Torresani C., Pavesi A., Manara G.C. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. 1997; 36 (12): 938-946. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1997.00301.x
97. Heneghan C., Aronson J., Hobbs R., Mahtani K. Rapidly managing pneumonia in older people during a pandemic. The Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Oxford COVID-19 Evidence Service Team. March 16, 2020 <https://www.cebm.net/covid-19/rapidly-managing-pneumonia-in-older-people-during-a-pandemic/>
98. Dalvi P.S., Singh A., Trivedi H. R., Ghanchi F. D., Parmar D.M., Mistry S.D. Effect of Doxycycline in Patients of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Stable Symptoms. *Ann Thorac Med* 2011; 6 (4): 221-226. DOI: 10.4103/1817-1737.84777
99. van der Waaij D. Colonization Resistance of the Digestive Tract — Mechanism and Clinical Consequences. *Nahrung* 1987; 31 (5-6): 507-517 DOI: 10.1002/food.19870310551
100. Vollaard E.J., Clasener H.A., Van Griethuysen A.J.A., Janssen A.J.H.M., Sanders-Reimers A.H.J., Muller N.F., Huige P.J. Influence of cefaclor, phenethicillin, co-trimoxazole and doxycycline on colonization resistance in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (5): 747-758. DOI: 10.1093/jac/22.5.747
101. Gorbach S.L., Barza M., Giuliano M., Jacobus N.V. Colonization resistance of the human intestinal microflora: testing the hypothesis in normal volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988; 7 (1): 98-102. DOI: 10.1007/BF0196219
102. Vollaard E.J., Clasener H.A., van Saene H.K., Muller N.F. Effect on colonization resistance: an important criterion in selecting antibiotics. *Drug Intel. and Clin. Pharm.* 1990; 24 (1): 60-66. DOI: 10.1177/106002809002400113

Поступила 4.06.20, online first 23.06.2020

Received 4.06.20, online first 23.06.2020