

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИЙ УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ МЕЛФАЛАНА В ЛЕЧЕНИИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Синицын Е.А.^{1,2},
Зыкова А.А.^{2,3},
Шамин Р.В.⁴,
Рвачева А.В.^{1,2},
Богатырева А.О.²,
Шаповаленко Т.В.³,
Марьин Г.Г.⁵,
Зыков К.А.^{1,2}

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (115682, г. Москва, Ореховый бул., 28, Россия)

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Россия)

³ Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном (143442, г. о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1, Россия)

⁴ Институт перспективных технологий и индустриального программирования ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, г. Москва, просп. Вернадского, 78, Россия)

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (125993, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Синицын Евгений Александрович,
e-mail: sinymlad@list.ru

РЕЗЮМЕ

Одним из важнейших компонентов терапии COVID-19 является подавление гиперергического иммунного ответа. Остро стоит вопрос об определении оптимальной тактики противовоспалительной терапии, характеризующейся высокой эффективностью и безопасностью. Впервые в мире апробирован метод лечения COVID-19-ассоциированного поражения лёгких ингаляциями ультранизких (нецитотоксичных) доз алкилирующего препарата мелфалана, на основании предшествующих экспериментальных, доклинических данных и положительного клинического опыта применения этого метода при тяжёлой бронхиальной астме.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность ингаляций ультранизких доз мелфалана у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких.

Материалы и методы. Было проведено проспективное, открытое, сравнительное исследование, слепое для центрального эксперта. Включены 60 взрослых пациентов, из которых 30 человек, последовательно поступивших в стационар, получали ингаляции 0,1 мг мелфалана через небулайзер 1 раз в сутки в течение 7 дней. Тридцать пациентов группы контроля подбирались независимым экспертом ретроспективно с использованием созданного компьютерного алгоритма подбора «близких» пациентов. Данные оценивались по принципу «case-control». Первичными конечными точками являлись оценка изменения по Шкале клинического улучшения ВОЗ и оценка динамики одышки по модифицированной шкале Борга. Вторичными – оценка нежелательных явлений, динамики показателей клинического, биохимического и иммунологического анализов крови, динамики картины компьютерной томографии лёгких с начала ингаляций в группе мелфалана и с соответствующего дня в группе контроля.

Результаты и обсуждение. Ингаляции мелфалана приводили к статистически значимому улучшению клинического состояния пациентов по шкале ВОЗ, снижению интенсивности одышки на 7-й день лечения и к моменту выписки, статистически значимому противовоспалительному эффекту. Нежелательные явления и динамика лабораторных показателей не отличались от группы контроля.

Заключение. Метод лечения COVID-19 ингаляциями ультранизких доз алкилирующего препарата мелфалан является безопасным и приводит к статистически значимому улучшению клинического состояния госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких.

Ключевые слова: COVID-19, алкилирующие препараты, лечение, мелфалан, ингаляции, воспаление, Шкала клинического улучшения ВОЗ, шкала Борга

Для цитирования: Синицын Е.А., Зыкова А.А., Шамин Р.В., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Шаповаленко Т.В., Марьин Г.Г., Зыков К.А. Эффективность и безопасность применения ингаляций ультра-низких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.2

Статья получена: 13.03.2022

Статья принята: 05.04.2022

Статья опубликована: 20.05.2022

EFFICACY AND SAFETY OF ULTRA-LOW DOSE INHALED MELPHALAN IN THE TREATMENT OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

ABSTRACT

Sinitsyn E.A.^{1,2},
Zykova A.A.^{2,3},
Shamin R.V.⁴,
Rvacheva A.V.^{1,2},
Bogatyreva A.O.²,
Shapovalenko T.V.³,
Maryin G.G.⁵,
Zykov K.A.^{1,2}

¹ Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (Orekhoviy blvd 28, Moscow 115682, Russian Federation)

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Delegatskaya str. 20, building 1, Moscow 127473, Russian Federation)

³ MEDSI Hospital Otradnoye (Otradnoye 2, building 1, Krasnogorsk city district 143442, Russian Federation)

⁴ Institute of Advanced Technologies and Industrial Programming, MIREA – Russian Technological University (Vernadskogo av. 78, Moscow 119454, Russian Federation)

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Barrikadnaya str. 2/1 building 1, Moscow 125993, Russian Federation)

Corresponding author:
Evgeny A. Sinitsyn,
e-mail: sinymlad@list.ru

Background. One of the most important components of COVID-19 therapy is the suppression of the hyperergic immune response. There is an urgent need of creating the optimal tactics of efficient and safe anti-inflammatory therapy. A new method of treatment of COVID-19 with inhalation of ultra-low (non-cytotoxic) doses of the alkylating drug melphalan is proposed, based on previous experimental, pre-clinical, and clinical data on its use in severe bronchial asthma.

The aim. To evaluate the efficacy and safety of inhalation of ultra-low doses of melphalan in hospitalized patients with COVID-19-associated lung damage.

Materials and methods. A prospective, open, controlled, blind for the central expert study was conducted. Sixty adult patients were included, 30 patients were consecutively admitted to the hospital and received nebulized inhalations of 0.1 mg of melphalan for 7 days. Thirty patients of the control group were selected by an independent expert retrospectively using the computer algorithm for selecting “close” patients based on the “case-control” principle. The primary endpoints were the dynamics on the WHO Clinical Improvement Scale and the dynamics of dyspnea according to the modified Borg scale, secondary – assessment of adverse events, dynamics of indicators of clinical, biochemical blood tests, lungs computed tomography data from the beginning of inhalations in the melphalan group and from the corresponding day in the control group.

Results. Inhalations of melphalan led to a significant improvement in the clinical condition of patients according to the WHO scale, decrease in the intensity of dyspnea on day 7 of treatment and by the time of discharge, a significant anti-inflammatory effect. Adverse events and dynamics of laboratory parameters did not differ from the control group.

Conclusion. The method of treatment of COVID-19 by inhalation of ultra-low doses of the alkylating drug melphalan is safe and leads to a significant clinical improvement of hospitalized patients with COVID-19-associated lung damage.

Key words: COVID-19, alkylating drugs, treatment, melphalan, inhalations, inflammation, The WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement, Borg scale

Received: 13.03.2022
Accepted: 05.04.2022
Published: 20.05.2022

For citation: Sinitsyn E.A., Zykova A.A., Shamin R.V., Rvacheva A.V., Bogatyreva A.O., Shapovalenko T.V., Maryin G.G., Zykov K.A. Efficacy and safety of ultra-low dose inhaled melphalan in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 12-23. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.2

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы COVID-19 не вызывает сомнений. Так, по данным сайта <https://стопкоронавирус.рф> на 03.03.2022 только в России выявлено более 16,5 млн заболевших и более 350 тысяч человек погибли от коронавирусной инфекции. Всего же в мире, по данным ВОЗ [1] на этот момент, зафиксировано более 437 миллионов пациентов с подтверждённым SARS-CoV-2 и почти 6 млн смертей. Потери мировой экономики в 2022 г. прогнозируются почти 2,96 трлн долларов США потерянного экономического производства [2].

К настоящему моменту нет универсальных подходов к лечению COVID-19, отсутствуют методы лечения с убедительно доказанной эффективностью и безопасностью. В частности, это обусловлено сложностью проведения качественных пролонгированных рандомизированных клинических исследований (КИ) в условиях массовых санитарных потерь. Практикующие врачи вынуждены принимать решения в условиях «инфодемии», т. е. переизбытка информации. Только в Российской Федерации выпущено 15 вариантов временных клинических рекомендаций, содержащих всё большее количество препаратов и различных схем их применения, при том, что уровень доказательности рекомендаций недостаточно высокий. Всё это требует поиска новых высокоэффективных методов лечения и проведения качественных проспективных исследований с оценкой их эффективности и безопасности.

Патогенетическая терапия, наряду с этиотропной и симптоматической, является важной составной частью лечения COVID-19. Она направлена на уменьшение гиперергического иммунного ответа, провоцируемого вирусом. На сегодняшний день в клинической практике для этого используются системные глюкокортикостероиды (СГКС), ингибиторы рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-1, ингибиторы JAK-киназ [3]. Рассматривается возможность применения анти-CD20-антител [4], блокаторов ФНО- α [5]. В проведённом метаанализе данных онкологических пациентов, перенёвших COVID-19 и получавших химиотерапию, было показано, что предшествующий приём ингибиторов топоизомеразы 2-го типа и алкилирующих препаратов ассоциировался со снижением смертности, что было расценено как возможное наличие протективного эффекта этих препаратов у пациентов с COVID-19, требующее дальнейшего изучения [6]. В литературе описаны единичные случаи применения полных доз алкилирующих препаратов (циклофосфамида) для лечения COVID-19 [7, 8]. Как известно, эти препараты в терапевтических дозах обладают выраженными побочными эффектами, обусловленными их цитостатическим действием, что накладывает серьёзные ограничения на их широкое применение в рутинной практике.

Ранее в ряде экспериментов было показано, что при последовательном снижении дозы алкилирующих препаратов до ультранизких (в 100 раз и более ниже цитостатических) количество мишеней для алкилирования уменьшается, и препарат из цитостатического аген-

та превращается в модификатор клеточного роста [9]. Противовоспалительное действие предположительно реализуется за счёт избирательной блокады тяжёлой β -цепи рецептора ИЛ-2 на поверхности эффекторных клеток [10]. Кроме того, в ультранизких концентрациях алкилирующие агенты способны нарушать проведение сигнала через рецептор для фактора некроза опухоли (ФНО) 1-го типа, тем самым оказывая протективное действие на клетки фибробластоидной клеточной линии от цитотоксического влияния ФНО- α [11]. Таким образом, алкилирующие препараты в ультранизких дозах являются не цитостатическими, а иммунорегуляторными соединениями.

Исходя из имеющихся экспериментальных данных и предшествующего положительного клинического опыта применения, в качестве действующего препарата был выбран мелфалан (МФ), являющийся изначально активным соединением в отличие от циклофосфамида. В доклинических исследованиях *in vivo*, ультранизкие дозы МФ эффективно замедляли развитие DSS-колита у мышей, оказывая противовоспалительное и регенераторное действие на клетки слизистой оболочки толстой кишки, на фоне чего статистически значимо увеличивалась выживаемость лабораторных животных [12].

В клинической практике у 46 пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, получавших МФ, отмечены уменьшение одышки и кашля, увеличение толерантности к физической нагрузке, снизилась частота использования ингаляционных короткодействующих β_2 -агонистов, статистически значимо снизилось количество обострений. Также наблюдалось улучшение показателей спирометрии, при проведении фибробронхоскопии – существенное уменьшение гиперемии, отёка, вязкости секрета. По данным электронной микроскопии отмечалась положительная динамика морфологических изменений слизистой оболочки бронхиального дерева. Следует отметить доказанное отсутствие местнораздражающего действия и отрицательного влияния на лабораторные показатели препарата в ультранизких дозах [13, 14].

В этой связи, учитывая продемонстрированное ранее нецитостатическое иммунотропное противовоспалительное действие, было сделано предположение о потенциальной эффективности ультранизких доз МФ и при COVID-19-ассоциированном поражении лёгких.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность ингаляций ультранизких доз мелфалана у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было организовано одноцентровое, проспективное, открытое, сравнительное исследование, слепое для центрального эксперта. В исследование включались госпи-

тализованные пациенты в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом среднетяжёлой или тяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонии. Решением врачебной комиссии включались последовательно поступавшие в стационар пациенты, которые, по мнению лечащего врача, имели тенденцию к ухудшению клинического состояния. Эти пациенты получали ингаляции МФ в дозе 0,1 мг через компрессорный небулайзер 1 раз в сутки в течение 7 дней на фоне стандартной терапии. В группу контроля (ГК) включены пациенты, получавшие стандартную терапию, которые с помощью программного обеспечения ретроспективно были подобраны независимым экспертом для проведения сравнительного анализа по принципу «case-control»: подбирались пары пациентов, сопоставимых по клиническому состоянию на момент поступления в стационар. Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной на момент поступления в стационар версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [15–18].

До начала участия в исследовании все пациенты группы мелфалана (МГ) подписывали форму информированного согласия. Проведение исследования было одобрено Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Протокол № 09 от 15.05.2020) и проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и законами Российской Федерации. Исследование было зарегистрировано на clinicaltrials.gov (NCT04380376) и проводилось на базе Клинической больницы № 1 МЕДСИ в Отрадном в период с мая по декабрь 2020 г. Следует отметить, что в соответствии с протоколом в исследование были включены 120 пациентов (60 – в МГ и 60 – в ГК), в рамках этой работы представляются данные предварительного анализа первых 30 пациентов МГ и 30 пациентов ГК.

Критериями включения являлись: наличие подписанного информированного согласия, возраст ≥ 18 лет, наличие установленного диагноза двусторонней пневмонии средней/тяжёлой степени (вирусной или вирусно-бактериальной с подтверждённым COVID-19 или подозрением на него) с наличием на компьютерной томографии (МСКТ ОГК) изменений, характерных для поражения лёгких при COVID-19 [15], наличие у пациента как минимум одного из нижеперечисленных симптомов: лихорадка > 38 °С, кашель, одышка, учащённое дыхание или гипоксемия (сатурация кислорода (SaO_2) < 95 % при дыхании атмосферным воздухом).

Критериями невключения и исключения являлись: отзыв пациентом информированного согласия, нежелание пациента следовать инструкциям исследовательского персонала в отношении требований протокола исследования, выявление несоответствия критериям включения, развившееся нежелательное явление (НЯ), которое, по мнению исследователя, могло бы стать небезопасным для пациента, прекращение исследования по требованию контролирующих органов, для пациенток женского пола – планируемая или наступившая беременность и/или кормление грудью.

Методика подбора пациентов в ГК. Разработка алгоритма осуществлялась на базе института перспективных технологий и индустриального программирования ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Москва). Методика подбора «близких» пациентов осуществлялась по электронной базе данных историй болезней. Для каждого пациента МГ подбирался список наиболее близких пациентов с указанием меры близости в безразмерных величинах. Алгоритм работы методики включал в себя построение табличной базы данных, нормировку параметров пациентов, построение метрического пространства пациентов, подбор «близких» пациентов и ручную проверку результатов расчётов.

Построение табличной базы данных проводилось следующим образом. Каждая история болезни из текстового формата конвертировалась в табличную информацию, которая включала в себя: номер истории болезни, год рождения пациента, даты госпитализации и выписки, результат лечения (выписка, смерть), факт нахождения в ОРИТ, известные сопутствующие заболевания на момент госпитализации, результаты клинических анализов. Для обеспечения конфиденциальности истории болезни не содержали персональных данных (ФИО, адреса, телефоны и т. д.), и в дальнейшей работе эти данные не использовались. Для реализации этого шага использовались методы обработки текстовой информации (Data Mining).

В последующем осуществлялась нормировка параметров пациентов. Все параметры пациентов были нормированы в числа от 0 до 1 таким образом, чтобы минимальное значение параметра соответствовало нулевому значению, а максимальное – единице. Такая нормировка дополнительно «обезразмеривала» значения параметров. Использовалась линейная процедура нормировки. В результате процедуры нормировки каждый пациент представлялся n -мерным числовым вектором, с компонентами от 0 до 1. Размерность n определялась теми параметрами, которые были использованы для описания пациентов.

Далее следовало построение метрического пространства пациентов. Для этого множество пациентов было представлено в виде метрического пространства, т. е. для каждой пары пациентов определялось числовое значение – метрика, которое оценивало меру «близости этих пациентов». Пусть X, Y – два пациента. После нормировки – это два числовых вектора:

$$X = (x_1, x_2, \dots, x_n), Y = (y_1, y_2, \dots, y_n).$$

Метрика между ними вычислялась следующим образом:

$$\rho(X, Y) = \alpha_1 \times |x_1 - y_1| + \alpha_2 \times |x_2 - y_2| + \dots + \alpha_n \times |x_n - y_n|,$$

где $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$ – положительные весовые коэффициенты, которые определяли важность того или иного параметра. Эти коэффициенты выбирались экспертным образом. Однако в результате нормировки на шаге 2 результаты работы алгоритма были удовлетворительными и в случае $\alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_n = 1$.

Далее для каждого пациента Z из ГМФ, строился список пациентов, наиболее близких к нему, следующим об-

разом: для каждого пациента из базы пациентов X строилась метрика $\varrho(X, Y)$ и все пациенты упорядочивались по убыванию значений этой метрики. При этом из процедуры сравнения исключались пациенты, ранее получавшие МФ. Каждая пара «близких» пациентов верифицировалась независимым экспертом в ручном режиме, с использованием всей имевшейся информации о пациентах.

Эффективность лечения оценивали по изменению Шкалы клинического улучшения ВОЗ (ШКУ) (табл. 1) и оценке динамики выраженности одышки по шкале Борга от 0 до 10 баллов, заполняемой пациентами обеих групп. Для обеих шкал клинически значимым считалось изменение категории на 1 балл.

Оценка безопасности осуществлялась путём регистрации НЯ, а также на основании оценки данных динамики показателей клинического (ОАК), биохимического и иммунологического анализов крови на момент начала лечения в МГ и соответствующего дня в ГК, на 7-й день терапии и на момент выписки из стационара. Пациентам МГ до и после ингаляций ежедневно измерялась SaO_2 .

Динамика картины МСКТ ОГК оценивалась со дня начала ингаляций в МГ, с соответствующего дня – в ГК и к моменту выписки из стационара.

Так как в исследовании не проводилось формальной проверки гипотезы, а исследование носило пилотный характер, статистическую мощность для оценки необходимого количества пациентов в каждой группе лечения не вычисляли. Общее количество 60 пациентов считается достаточным для оценки общей частоты клинической излеченности. Все данные представлены по группам лечения. Для непрерывных переменных использовалась описательная статистика (количество, среднее, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум), а для категориальных переменных – численные и процентные значения. Правильность распределения проводилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова. С учётом

того, что по всем массивам данных определён непараметрический характер распределения, для сравнения групп независимых переменных применялся критерий Манна – Уитни, а для зависимых – критерий Вилкоксона.

Статистическая обработка проводилась при помощи программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни один пациент в МГ не выбыл из исследования.

Как представлено в таблицах 2 и 3, группы статистически значимо между собой не отличались, за исключением уровня тромбоцитов.

В МГ были включены 19 мужчин и 11 женщин, в ГК – 22 мужчины и 8 женщин. Средний возраст в МГ составил $51,1 \pm 12,6$ года, в ГК – $54,3 \pm 11,7$ года. Среднее количество дней до госпитализации от момента появления первых клинических симптомов заболевания в МГ составило $8,7 \pm 3$, в ГК – $8,2 \pm 4$, чем объясняется низкий процент лабораторного ПЦР-подтверждения SARS-CoV-2.

На момент госпитализации пациенты обеих групп не имели статистически значимой разницы по показателям ШКУ, интенсивности одышки по шкале Борга, объёму поражения лёгочной ткани по данным МСКТ ОГК и тяжести течения заболевания.

Количество положительных ПЦР к SARS-CoV-2 в большем проценте случаев выявлялось в МГ (43,3 % против 23,3 % в ГК), однако различие не достигло статистической значимости.

Исходно лабораторные показатели в обеих группах не имели статистически значимой разницы, за исключением уровня тромбоцитов, который был ниже в МГ в сравнении с ГК ($182,3 \pm 47,1$ и $229,4 \pm 86,4$ соответственно) ($p < 0,05$). Более высокий уровень СРБ в МГ не достиг статистической значимости (табл. 3).

ТАБЛИЦА 1
ШКАЛА КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ ВОЗ

| Статус пациента | Описание | Баллы |
|---------------------------------|--|-------|
| Здоров | Нет клинических и вирусологических признаков инфекции | 0 |
| Амбулаторный | Нет ограничения активности | 1 |
| | Есть ограничения активности | 2 |
| Госпитализация, лёгкое течение | Госпитализация, нет кислородотерапии | 3 |
| | Кислородотерапия с помощью маски или назальных канюль | 4 |
| Госпитализация, тяжёлое течение | Неинвазивная вентиляция лёгких или высокопоточная оксигенация | 5 |
| | Интубация и механическая вентиляция | 6 |
| | Вентиляция + другие способы поддержания жизнедеятельности (гемодиализ, ЭКМО) | 7 |
| Смерть | Смерть | 8 |

TABLE 1
THE WHO ORDINAL SCALE FOR CLINICAL IMPROVEMENT

ТАБЛИЦА 2
ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ
НА МОМЕНТ НАЧАЛА ТЕРАПИИ МЕЛФАЛАНОМ

TABLE 2
BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS
AT THE TIME OF INITIATION OF MELPHALAN THERAPY

| Показатель | МГ (n = 30) | ГК (n = 30) |
|---|-------------------|-----------------|
| Мужской пол, n (%) | 19 (63,3) | 22 (73,3) |
| Женский пол, n (%) | 11 (36,7) | 8 (26,7) |
| Возраст | 51,1 ± 12,6 | 54,3 ± 11,7 |
| Среднее кол-во дней болезни до госпитализации | 8,7 ± 3 | 8,2 ± 4 |
| Распределение по степени тяжести | | |
| Среднетяжёлое течение, абс. (%) | 23 (76,7) | 24 (80) |
| Тяжёлое течение, абс. (%) | 7 (23,3) | 6 (20) |
| ПЦР | | |
| Положительный, абс. (%) | 13 (43,3) | 7 (23,3) |
| Отрицательный, абс. (%) | 17 (56,7) | 23 (76,7) |
| МСКТ ОГК | | |
| КТ 1, абс. (%) | 12 (40) | 14 (46,6) |
| КТ 2, абс. (%) | 9 (30) | 12 (40) |
| КТ 3, абс. (%) | 7 (23,3) | 2 (6,7) |
| КТ 4, абс. (%) | 2 (6,7) | 2 (6,7) |
| МСКТ ОГК по группам (медиана) | 30,1 [17,5; 52,5] | 25 [17,6; 35,4] |
| ШКУ | | |
| 3 – госпитализация (нет кислородотерапии) | 11 (36,7) | 16 (53,3) |
| 4 – кислородотерапия с помощью маски или назальных канюль | 17 (56,7) | 11 (36,7) |
| 5 – неинвазивная вентиляция лёгких или высокопоточная оксигенация | 1 (3,3) | 1 (3,3) |
| 6 – интубация и механическая вентиляция | 1 (3,3) | 2 (6,7) |
| ШКУ по группам (медиана) | 4,0 [3,0; 4,0] | 3,0 [3,0; 4,0] |
| Шкала Борга | | |
| 2 – лёгкая одышка | 0 (0) | 1 (3,3) |
| 3 – умеренная одышка | 0 (0) | 5 (16,7) |
| 4 – несколько тяжёлая одышка | 10 (33,3) | 9 (30) |
| 5 – тяжёлая одышка | 7 (23,3) | 8 (26,7) |
| 6 – очень тяжёлая | 11 (36,8) | 4 (13,3) |
| 7 – очень тяжёлая | 1 (3,3) | 2 (6,7) |
| 8 – очень-очень тяжёлая | 1 (3,3) | 1 (3,3) |
| Шкала Борга по группам (медиана) | 5 [4; 6] | 4,5 [4; 5] |

Примечание. МГ – группа пациентов, получавших мелфалан; ГК – группа контроля; ШКУ – шкала клинического улучшения ВОЗ.

ТАБЛИЦА 3
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА МОМЕНТ НАЧАЛА
КУРСА ЛЕЧЕНИЯ МЕЛФАЛАНОМ

| Показатель | МГ | ГК |
|------------|---------------------|---|
| | Начало лечения (Д1) | День, соответствующий началу лечения в МГ |
| Лейкоциты | 6,3 ± 2,5 | 7,0 ± 5,6 |
| Лимфоциты | 1,2 ± 0,6 | 1,2 ± 0,5 |
| Тромбоциты | 182,3 ± 47,1* | 229,4 ± 86,4* |
| Креатинин | 94,7 ± 31,0 | 88,2 ± 18,6 |
| Мочевина | 5,3 ± 3,0 | 5,6 ± 2,9 |
| АСТ | 42 ± 31,8 | 39,4 ± 18,8 |
| АЛТ | 47,8 ± 64 | 37,2 ± 22,8 |
| D-димер | 680,3 ± 718,6 | 637,6 ± 394,2 |
| СРБ | 102,8 ± 76,8 | 77,3 ± 69,5 |

Примечание. * – $p < 0,05$, МГ – группа пациентов; получавших мелфалан; ГК – группа контроля.

TABLE 3
LABORATORY VALUES AT THE TIME OF INITIATION
OF TREATMENT WITH MELPHALAN

В МГ летальных исходов зарегистрировано не было, в ГК зарегистрирован один летальный исход. Среднее время пребывания в стационаре статистически значимо не отличалось между группами и составило 12,3 ± 3 дня в МГ и 13,5 ± 8 дней в ГК.

При отсутствии статистически значимой разницы в начале лечения, выявлена статистически значимая положительная динамика по ШКУ в обеих группах к моменту выписки из стационара ($p < 0,05$). При этом на момент выписки зафиксирована статистически значимая разница между МГ и ГК – 1,0 [1,0; 2,0] и 2,0 [2,0; 2,0] соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о лучшем клиническом состоянии пациентов МГ к моменту окончания лечения в стационаре (рис. 1).

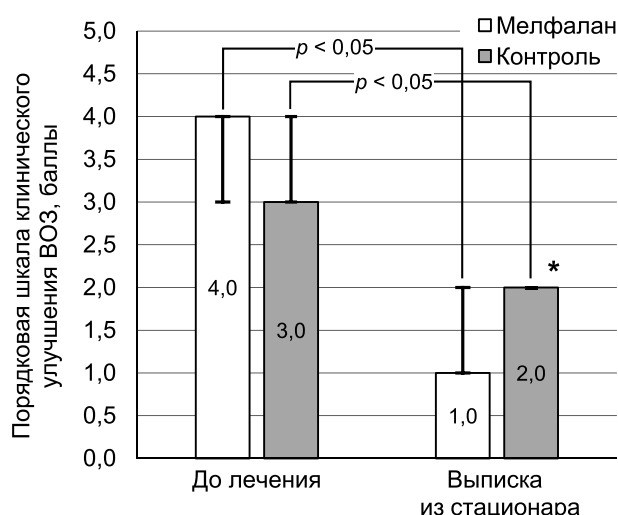


РИС. 1.
Динамика состояния пациентов по порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ

FIG. 1.
Changes in the condition of patients according to the WHO Ordinal Scale for Clinical improvement

При оценке интенсивности одышки по шкале Борга к 7-мудню терапии отмечено статистически значимое снижение интенсивности одышки в обеих группах: 5,0 [4,0; 6,0] и 2,0 [2,0; 3,0] в МГ ($p < 0,05$), 4,5 [4,0; 5,0] и 3,0 [3,0; 4,0] в ГК ($p < 0,05$). При этом установлено, что уже к 7-му дню терапии в МГ динамика уменьшения одышки была более выраженной ($p < 0,05$). К моменту выписки из стационара так же было зафиксировано более выраженное снижение одышки в МГ по сравнению с ГК ($p < 0,05$) (рис. 2).

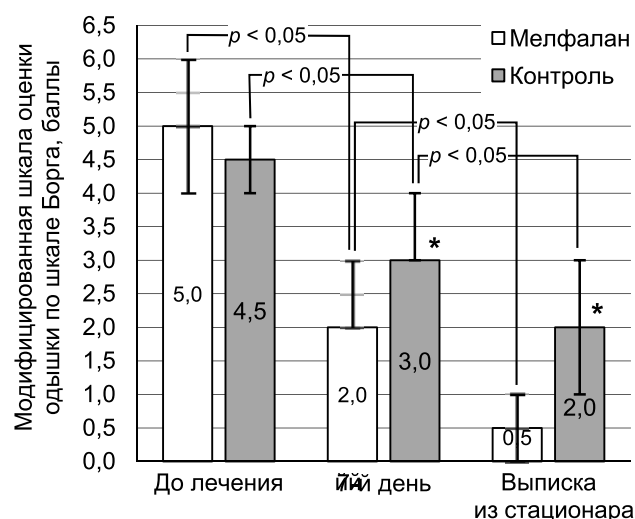


РИС. 2.
Динамика выраженности одышки по модифицированной шкале Борга

FIG. 2.
The dynamics of the severity of dyspnea on the modified Borg scale

Контроль уровня SaO_2 проводился пациентам МГ перед и после каждой ингаляции. Исходно показатели SaO_2 до и после проведения первой ингаляции в МГ статистиче-

ски значимо не различалась: 97 [94; 98] после и 96 [95; 98] до ингаляции. При этом на 7-й день регистрировалось статистически значимое улучшение показателей сатурации кислорода после ингаляции в сравнении с показателями до ингаляции: 97 [96; 99] после и 96 [95; 98] до ингаляции соответственно ($p < 0,05$). На протяжении курса лечения МФ показатели SaO_2 после ингаляции были статистически значимо лучше, чем исходные: 97 [95; 98] после и 96 [95; 98] до ингаляции соответственно ($p < 0,05$).

Динамика картины МСКТ ОГК характеризовалась статистически значимым улучшением в обеих группах при отсутствии статистически значимой разницы между группами, как в начале терапии, так и к моменту выписки из стационара (рис. 3).

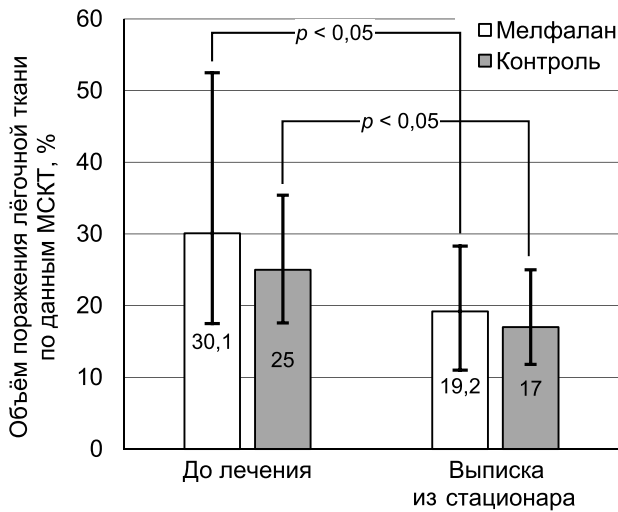


РИС. 3.
Динамика показателей МСКТ ОГК на фоне лечения

FIG. 3.
Dynamics of chest MSCT on the background of treatment

ТАБЛИЦА 4
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

| Показатель | МГ | | | ГК | | |
|------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|---|--|-----------------------|
| | Начало лечения (Д1) | Окончание курса лечения (Д7) | Выписки из стационара | День, соответствующий началу лечения в МГ | День, соответствующий окончанию лечения в МГ | Выписки из стационара |
| Лейкоциты | 6,3 ± 2,5 | 5,8 ± 1,7 | 6,1 ± 1,8 | 7,0 ± 5,6 | 6,5 ± 3,8 | 6,8 ± 5,4 |
| Лимфоциты | 1,2 ± 0,6 ^a | 1,5 ± 0,6 ^b | 1,9 ± 0,8 | 1,2 ± 0,5 ^a | 1,4 ± 0,5 ^b | 1,7 ± 0,5 |
| Тромбоциты | 182,3 ± 47,1 ^{a,c} | 273,0 ± 79,0 ^b | 354,3 ± 98,1 | 229,4 ± 86,4 ^{a,c} | 318,0 ± 108,0 | 319,6 ± 115,0 |
| Креатинин | 94,7 ± 31,0 ^a | 83,5 ± 22,5 | 83,9 ± 17,0 | 88,2 ± 18,6 ^a | 79,5 ± 15,6 | 84,2 ± 23,8 |
| Мочевина | 5,3 ± 3,0 | 4,8 ± 2,2 | 4,7 ± 2,0 | 5,6 ± 2,9 | 5,4 ± 3,4 | 5,8 ± 5,3 |
| АСТ | 42 ± 31,8 | 48,2 ± 22,0 | 45,8 ± 29,6 | 39,4 ± 18,8 | 54,7 ± 40,0 | 41,9 ± 27,8 |
| АЛТ | 47,8 ± 64 ^a | 79,3 ± 79,0 ^b | 85,1 ± 85 | 37,2 ± 22,8 ^a | 76,6 ± 98,0 ^b | 62,1 ± 52,5 |
| D-димер | 680,3 ± 718,6 | 767,4 ± 743,0 | 749,8 ± 875,8 | 637,6 ± 394,2 | 919,6 ± 1435,0 | 962,6 ± 1775,9 |
| СРБ | 102,8 ± 76,8 ^a | 48,2 ± 44,7 ^b | 8,8 ± 9,1 | 77,3 ± 69,5 ^a | 35,4 ± 44,8 ^b | 15,4 ± 20,9 |

Примечание. ^a – $p < 0,05$ при сравнении показателей дня начала лечения (Д1) и дня окончания лечения (Д7); ^b – $p < 0,05$ при сравнении показателей дня окончания лечения (Д7) и дня выписки из стационара; ^c – $p < 0,05$ при сравнении показателей между исследуемыми группами.

В таблице 4 изложены данные динамики лабораторных анализов. При анализе данных ОАК статистически значимых изменений уровня лейкоцитов за время лечения не выявлено в обеих группах.

Исходно уровень лимфоцитов в МГ и ГК не различался. К 7-му дню терапии зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня лимфоцитов в обеих группах, при этом статистически значимой разницы между группами не определялось. К моменту выписки в обеих группах уровень лимфоцитов продолжал статистически значимо повышаться, при этом статистической разницы между группами не отмечено.

Уровень тромбоцитов в МГ исходно имел статистически значимо более низкий уровень, чем в ГК – $182,3 \pm 47,1$ и $229,4 \pm 86,4$ соответственно ($p < 0,05$). К 7-му дню терапии уровень тромбоцитов статистически значимо увеличился в обеих группах: со $182,3 \pm 47,1$ до $273,0 \pm 79,0$ в МГ ($p < 0,05$) и с $229,4 \pm 86,43$ до $318,0 \pm 108,0$ в ГК ($p < 0,05$), при этом статистически значимая разница между МГ и ГК нивелировалась. К моменту выписки в МГ уровень тромбоцитов продолжил статистически значимо увеличиваться с $273,0 \pm 79,0$ до $354,3 \pm 98,1$ ($p < 0,05$), в то время как в ГК статистически значимых изменений не выявлено, как и между исследуемыми группами.

В ходе лечения уровень мочевины в обеих группах статистически значимо не изменился. Исходно уровень креатинина в обеих группах не имел статистически значимой разницы. К 7-му дню терапии зарегистрировано его статистически значимое снижение обеих группах: с $94,7 \pm 31,0$ до $83,5 \pm 22,5$ в МГ ($p < 0,05$) и с $88,2 \pm 18,6$ до $79,5 \pm 15,6$ в ГК ($p < 0,05$), при этом статистически значимой разницы между группами не определялось. К моменту окончания лечения уровень креатинина статистически значимо не изменился в обеих группах, статистически значимой разницы между группами не определялось.

TABLE 4
DYNAMICS OF LABORATORY TESTS AGAINST THE BACKGROUND OF TREATMENT

В ходе лечения уровень АСТ в обеих группах статистически значимо не изменился. Исходно уровень АЛТ в обеих группах не имел статистически значимой разницы. К 7-му дню терапии зарегистрирован достоверный рост в обеих группах: с $47,8 \pm 64$ до $79,3 \pm 79,0$ в МГ ($p < 0,05$), и с $37,2 \pm 22,8$ до $76,6 \pm 98,0$ в ГК ($p < 0,05$), при этом статистически значимой разницы между группами не определялось. К моменту окончания лечения уровень АЛТ в МГ увеличился с $79,3 \pm 79,0$ до $85,1 \pm 85$ ($p < 0,05$), а в ГК снизился с $76,6 \pm 98,0$ до $62,1 \pm 52,5$ ($p < 0,05$), при этом статистически значимой разницы между группами не определялось.

В ходе лечения уровень D-димера в обеих группах статистически значимо не изменился.

Исходно уровень СРБ статистически значимо не различался в обеих группах. На фоне лечения продемонстрировано статистически значимое снижение уровня СРБ как в МГ, так и в ГК: к 7-му дню в МГ со $102,8 \pm 76,8$ до $48,2 \pm 44,7$ ($p < 0,05$), в ГК с $77,3 \pm 69,5$ до $35,4 \pm 44,8$ ($p < 0,05$), а к моменту окончания лечения с $48,2 \pm 44,7$ до $8,8 \pm 9,1$ в МГ ($p < 0,05$) и с $35,4 \pm 44,8$ до $15,4 \pm 20,9$ в ГК ($p < 0,05$) соответственно. Статистической разницы между обеими группами не выявлено ни на 7-й день лечения, ни к моменту выписки. Следует отметить, что выраженность снижения уровня СРБ в МГ с момента начала терапии к моменту выписки из стационара ($94,1 \pm 78,1$) была статистически более выраженной, чем степень снижения СРБ в ГК ($61,9 \pm 66,8$) ($p < 0,05$).

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного НЯ, характерного для применения МФ в терапевтических дозах: не отмечалось признаков местнораздражающего действия, усиления одышки, не зафиксировано негативных изменений лабораторных данных, связанных с приёмом исследуемого препарата, что свидетельствует о безопасности ингаляций ультралинизких доз МФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одну из основных угроз при COVID-19 представляет чрезмерный иммунный ответ, включающий в себя гиперактивацию клеток-эффекторов с неконтролируемым высвобождением цитокинов и других факторов воспаления. Такой сценарий может приводить к массивному повреждению лёгких, быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности, развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и стать причиной летального исхода. В этой связи остаётся актуальным поиск эффективных и безопасных методов патогенетического лечения, направленных на подавление гипериммунного ответа. В настоящее время с этой целью широко применяются противовоспалительные препараты, разработанные для лечения других заболеваний: СГКС, ингибиторы различных ИЛ и их рецепторов, ингибиторы JAK-киназ и др. Обсуждается вопрос о возможности использования при COVID-19 алкилирующих препаратов, так как было показано, что предшествующий приём этих соединений онкологическими больными ассоциировался

со снижением смертности [6]. Описаны единичные попытки применения полных терапевтических доз циклофосамида для лечения COVID-19 [7, 8]. Важнейшим ограничением применения этих соединений являются побочные эффекты, обусловленные цитостатическим действием. Одним из возможных способов снижения риска развития побочных эффектов является применение ингаляций ультралинизких (в 100 раз ниже терапевтических) доз алкилирующих препаратов, в частности МФ. Ингаляционный путь введения МФ возможен потому, что это изначально активное соединение (в отличие от циклофосамида), не требующее предварительного контакта с цитохромом P-450. Данный способ позволяет доставлять препарат непосредственно к органу-мишени, что в свою очередь даёт возможность снизить общую дозу препарата, уменьшить системное действие и, как следствие, снизить риск развития побочных эффектов [19]. Ранее было показано, что в ультралинизких дозах МФ не оказывает местнораздражающего действия и способен прерывать сигналинг через β -цепи рецептора ИЛ-2 на поверхности эффекторных клеток и через рецептор ФНО 1-го типа [10, 11]. При этом МФ проявляет не цитостатические, а иммунокорректирующие противовоспалительные свойства, что было продемонстрировано ранее при лечении пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой [13, 14]. Указанные свойства определили возможность его применения при лечении COVID-19-ассоциированного поражения лёгких.

В ходе настоящего исследования МФ продемонстрировал свою эффективность по обоим первичным конечным точкам. У пациентов МГ на фоне терапии отмечен более выраженный клинический эффект по ШКИ (рис. 1). Следует отметить, что арифметически пациенты МГ были более тяжёлыми при включении в исследование, хотя эта разница не была статистически значимой. При выписке из стационара ситуация стала обратной – отмечено статистически значимо лучшее состояние пациентов МГ по сравнению с ГК – 1,0 [1,0; 2,0] и 2,0 [2,0; 2,0] соответственно ($p < 0,05$), что подтверждает клиническую эффективность применения ингаляций ультралинизких доз мелфалана для лечения COVID-19. Так как при развитии заболевания для пациентов одной из самых важных жалоб является одышка, то значимым результатом работы является более быстрое уменьшение интенсивности одышки по шкале Борга в МГ в сравнении с ГК (рис. 2).

Одним из наиболее важных итогов работы является тот факт, что при ингаляциях ультралинизких доз МФ отсутствует местнораздражающий и бронхоконстриктивный эффект. Так, на фоне терапии в МГ не отмечено снижения уровня SaO_2 . Более того, на протяжении курса ингаляций показатели SaO_2 после ингаляции были статистически значимо лучше, чем до процедуры, при том, что поток кислорода при ингаляции не менялся.

В МГ скорость снижения уровня СРБ была статистически значимо выше, чем в ГК, что свидетельствует о противовоспалительном действии ингаляций МФ. Отсутствии статистически значимой динамики параметров общеклинического и биохимического анализов свидетельствует об отсутствии отрицательного системного

действия ультранизких доз МФ и позволяет убедиться в безопасности предлагаемого метода лечения. Следует отметить, что ни один из пациентов МГ не выбыл из исследования. Влияние метода на летальность статистически значимо оценить не представляется возможным из-за малого количества событий, так как в МГ летальных исходов зарегистрировано не было, в ГК зарегистрирован один летальный исход.

В данной работе имелся ряд ограничений. Данное исследование являлось пилотным и не подразумевало вычисления статистической мощности. Полученные данные являются предварительными, так как в исследование целиком были включены по 60 пациентов в МГ и ГК, а в рамках этой статьи представляются данные предварительного анализа первых 30 пациентов МГ и 30 пациентов ГК. В настоящее время проводится полная статистическая обработка данных. Отсутствие варибельности длительности стационарного лечения определялось наличием фиксированной 14-дневной программы, включавшей лечебный и реабилитационный периоды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные предварительные данные свидетельствуют об эффективности лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких ингаляциями ультранизких доз мелфалана в составе комплексной терапии, выражающейся в статистически значимо более выраженном клиническом эффекте по ШКИ, более быстром снижении интенсивности одышки, более быстром снижении уровня СРБ. Побочных эффектов при применении предлагаемого метода выявлено не было. Для решения вопроса о целесообразности широкого применения ингаляций ультранизких доз алкилирующего препарата мелфалана необходимо проведение проспективного клинического исследования на большей выборке пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int> [date of access: 03.03.2022].
2. Szmigiera M. Impact of the coronavirus pandemic on the global economy – Statistics & Facts. URL: <https://www.statista.com/topics/6139/covid-19-impact-on-the-global-economy> [date of access: 03.03.2022].
3. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 от 22.02.2022. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [дата доступа: 03.03.2022].
4. Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, García Sánchez MC, Maderuelo-González E, López-Dosil M, et al.

Incidence, clinical presentation, relapses and outcome of SARS-CoV-2 infection in patients treated with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis.* 2021; ciab700. doi: 10.1093/cid/ciab700

5. Salehi M, Shojaie B, Farajzadegan Z, Salehi N, Mohammadi E. TNF- α blockers showed prophylactic effects in preventing COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies: A case-control study. *Rheumatol Ther.* 2021; 8(3): 1355-1370. doi: 10.1007/s40744-021-00342-8

6. Duarte MBO, Leal F, Argenton JLP, Carvalho JBC. Outcomes of COVID-19 patients under cytotoxic cancer chemotherapy in Brazil. *Cancers (Basel).* 2020; 12(12): 3490. doi: 10.3390/cancers12123490

7. Цветов В.М., Бурашникова И.С., Сычев Д.А., Поддубная И.В. Возможность и перспективы применения препаратов из группы цитостатиков у пациентов с COVID-19 на примере циклофосфида. *Фарматека.* 2021; 28(1): 10-13. doi: 10.18565/pharmateca.2021.1.10-13

8. Revannasiddaiah S, Devadas SK, Palassery R, Pant NK, Maka VV. A potential role for cyclophosphamide in the mitigation of acute respiratory distress syndrome among patients with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 109850. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109850

9. Pukhalsky AL, Shmarina GV. Stimulatory and protective effects of alkylating agent applied in ultra-low concentrations. *Pharmacology.* 2000; 62(3): 129-132. doi: 10.1159/000056084

10. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алёшкин В.А. Ультранизкие дозы мелфалана снижают тяжесть экспериментального колита у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; 142(10): 418-422.

11. Pukhalsky A, Toptygina A, Khaudukov S. Interleukin-2 receptor β chain as a possible target for low doses of mafosfamide. *Mediators Inflamm.* 1995; 4(3): 175-180. doi: 10.1155/S0962935195000287

12. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Alioshkin V, Sabelnikov A. Alkylating drugs applied in non-cytotoxic doses as a novel compounds targeting inflammatory signal pathway. *Biochem Pharmacol.* 2006; 72(11): 1432-1438. doi: 10.1016/j.bcp.2006.03.008

13. Соколов Е.И., Пухальский А.Л., Зыков К.А., Шмарина Г.В., Матько Л.Ю., Демидов Ю.И. и др. Иммуномодулирующие эффекты ингаляций ультра низких доз алкилирующего цитостатика мелфалана у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2002; 5: 81-86.

14. Pukhalsky A, Zыков K. Ultra-low doses of Melphalan in the treatment of patients with severe asthma: Basis of new approach. *3rd Congress of European Region International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) Suppl. Book.* 2004: 206.

15. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6 от 28.04.2020. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A_COVID-19_v6.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

16. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 7 от 03.06.2020. URL: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

17. *Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 8 от 03.09.2020.* URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

18. *Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 от 26.10.2020.* URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf [дата доступа: 03.03.2022].

19. Зыков К.А. *Клинико-иммунологические и морфологические изменения при терапии бронхиальной астмы иммунодепрессивными препаратами: дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.*

REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int> [date of access: 03.03.2022].

2. Szmigiera M. *Impact of the coronavirus pandemic on the global economy – Statistics & Facts.* URL: <https://www.statista.com/topics/6139/covid-19-impact-on-the-global-economy> [date of access: 03.03.2022].

3. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)”, version 15 of 22.02.2022.* URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

4. Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, García Sánchez MC, Maderuelo-González E, López-Dosil M, et al. Incidence, clinical presentation, relapses and outcome of SARS-CoV-2 infection in patients treated with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis.* 2021; ciab700. doi: 10.1093/cid/ciab700

5. Salehi M, Shojaie B, Farajzadegan Z, Salehi N, Mohammadi E. TNF- α blockers showed prophylactic effects in preventing COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies: A case-control study. *Rheumatol Ther.* 2021; 8(3): 1355-1370. doi: 10.1007/s40744-021-00342-8

6. Duarte MBO, Leal F, Argenton JLP, Carvalheira JBC. Outcomes of COVID-19 patients under cytotoxic cancer chemotherapy in Brazil. *Cancers (Basel).* 2020; 12(12): 3490. doi: 10.3390/cancers12123490

7. Tsvetov VM, Burashnikova IS, Sychev DA, Poddubnaya IV. Current and future use of dipyridamole in patients with COVID-19. *Farmateka.* 2021; 28(1): 11-13. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.1.10-13

8. Revannasiddaiah S, Devadas SK, Palassery R, Pant NK, Maka VV. A potential role for cyclophosphamide in the mitigation of acute respiratory distress syndrome among patients with

SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 109850. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109850

9. Pukhalsky AL, Shmarina GV. Stimulatory and protective effects of alkylating agent applied in ultra-low concentrations. *Pharmacology.* 2000; 62(3): 129-132. doi: 10.1159/000056084

10. Pukhalskii AL, Shmarina GV, Aleshkin VA. Melphalan in ultralow doses decreases the severity of experimental colitis in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006; 142(4): 418-422. (In Russ.).

11. Pukhalsky A, Toptygina A, Khaudukov S. Interleukin-2 receptor β chain as a possible target for low doses of mafosfamide. *Mediators Inflamm.* 1995; 4(3): 175-180. doi: 10.1155/S0962935195000287

12. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Alioshkin V, Sabelnikov A. Alkylating drugs applied in non-cytotoxic doses as a novel compounds targeting inflammatory signal pathway. *Biochem Pharmacol.* 2006; 72(11): 1432-1438. doi: 10.1016/j.bcp.2006.03.008

13. Sokolov EI, Pukhalsky AL, Zыkov KA, Shmarina GV, Matko LYu, Demidov Yul, et al. Immunomodulating effects of inhaled alkylating drug melphalan in asthmatic patients. *Pulmonologiya.* 2002; 5: 81-86. (In Russ.).

14. Pukhalsky A, Zыkov K. Ultra-low doses of Melphalan in the treatment of patients with severe asthma: Basis of new approach. *3rd Congress of European Region International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) Suppl. Book.* 2004: 206.

15. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)”, version 6 of 04.28.2020.* URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A_COVID-19_v6.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

16. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)”, version 7 of 06.03.2020.* URL: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

17. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)”, version 8 of 09.03.2020.* URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

18. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)”, version 9 of 10.26.2020.* URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf [date of access: 03.03.2022]. (In Russ.).

19. Zыkov KA. *Clinical, immunological and morphological changes in the treatment of bronchial asthma with immunosuppressive drugs: dissertation of the Dr. Sc. (Med.).* Moscow; 2009. (In Russ.).

Сведения об авторах

Синицын Евгений Александрович – главный врач медицинского центра, ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: sinymlad@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8813-5932>

Зыкова Александра Алексеевна – заведующая Центром коррекции коморбидных состояний, Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном; доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: zykova.aal@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8201-2168>

Шамин Роман Вячеславович – доктор физико-математических наук, директор, Институт перспективных технологий и индустриального программирования ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», e-mail: shamin@mirea.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3198-7501>

Рвачева Анна Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; заведующая лабораторией пульмонологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: arvatcheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9277-2291>

Богатырева Анна Олеговна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пульмонологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: anna-bogatyreva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5326-2675>

Шаповаленко Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, e-mail: shapovalenko.tv@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1458-2382>

Марьян Герман Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: proramn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2179-8421>

Зыков Кирилл Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: kirillaz@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>

Information about the authors

Evgeny A. Sinitsyn – Chief Physician, Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Teaching Assistant at the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: sinymlad@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8813-5932>

Alexandra A. Zykova – Head of the Center for Correction of Comorbid Conditions, MEDSI Hospital Otradnoye; Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: zykova.aal@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8201-2168>

Roman V. Shamin – Dr. Sc. (Phys. and Math.), Director, Institute of Advanced Technologies and Industrial Programming, MIREA – Russian Technological University, e-mail: shamin@mirea.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3198-7501>

Anna V. Rvacheva – Cand. Sc. (Med.), Head of the Immunology Laboratory, Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Pulmonology Laboratory, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: arvatcheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9277-2291>

Anna O. Bogatyreva – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pulmonology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: anna-bogatyreva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5326-2675>

Tatyana V. Shapovalenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Physician, MEDSI Hospital Otradnoye, e-mail: shapovalenko.tv@medsigroup.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1458-2382>

German G. Maryin – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Epidemiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: proramn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2179-8421>

Kirill A. Zikov – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: kirillaz@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>