

## Применение циклоспорина А у пациентов с COVID-19 при неэффективности первичной иммуносупрессии: ретроспективное когортное псевдорандомизированное исследование

З.М. Мержоева<sup>1,2</sup>, А.И. Ярошецкий<sup>1</sup>, С.А. Савко<sup>1</sup>,  
А.П. Краснощекова<sup>1</sup>, И.А. Мандель<sup>1,3,\*</sup>, Н.А. Царева<sup>1,2</sup>,  
Н.В. Трушенко<sup>1,2</sup>, Г.С. Нуралиева<sup>1,2</sup>, С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия

### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Терапия пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COronaVirus Disease 2019 — COVID-19) при прогрессирующем поражении легких на фоне применения глюкокортикостероидов (ГКС) и ингибиторов интерлейкина-6 (ИИЛ-6) до сих пор не разработана. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценка эффективности циклоспорина А у пациентов с COVID-19 при прогрессировании поражения легких и гипоксемической острой дыхательной недостаточностью, получивших патогенетическую терапию ГКС и ИИЛ-6. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Ретроспективное когортное псевдорандомизированное моноцентровое исследование ( $n=98$ ). Циклоспорин А назначали в первые 72–96 ч после введения ИИЛ-6 при ухудшении состояния пациентов. Пациенты группы сравнения соответствовали основной группе, но не получали терапию циклоспорином А. Первичная конечная точка — госпитальная летальность. Вторичные конечные точки — длительность госпитализации, количество пациентов, поступивших

## Cyclosporine A therapy in patients with COVID-19 and failure of immunosuppression therapy: a retrospective cohort propensity-score matched analysis

Z.M. Merzhoeva<sup>1,2</sup>, A.I. Yaroshetskiy<sup>1</sup>, S.A. Savko<sup>1</sup>,  
A.P. Krasnoshchekova<sup>1</sup>, I.A. Mandel<sup>1,3,\*</sup>, N.A. Tsareva<sup>1,2</sup>,  
N.V. Trushenko<sup>1,2</sup>, G.S. Nuralieva<sup>1,2</sup>, S.N. Avdeev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Biomedical Agency Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies under Federal Biomedical Agency Russia, Moscow, Russia

### Abstract

**INTRODUCTION:** Therapy of COVID-19 patients with progressive lung damage after the use of glucocorticosteroids (GCS) and interleukin-6 inhibitors (IL-6) has not yet been developed. **OBJECTIVE:** Assessment of the effectiveness of cyclosporine A in patients with COVID-19 with progression of lung damage and hypoxemic acute respiratory failure, who received therapy with GCS and IL-6. **MATERIALS AND METHODS:** A retrospective cohort propensity-score matched analysis ( $n=98$ ). Cyclosporine A was prescribed in the first 72–96 hours after IL-6 administration when the patient's condition worsened. The patients of comparison group corresponded to the study group, but did not receive cyclosporine A therapy. The primary end point was in-hospital mortality. Secondary endpoints — duration of hospitalization, number of patients admitted to the intensive care unit (ICU), need for respiratory support. **RESULTS:** Mortality was 12 (22) % in the cyclosporine group and 27 (61) % in the comparison group,  $p=0.001$  (hazard ratio [HR] 2.00

в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в респираторной поддержке. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Летальность составила 12 (22) % в группе циклоспорина и 27 (61) % в группе сравнения,  $p = 0,001$  (относительный риск (ОР) 2,00 [1,12–3,48],  $p = 0,018$ ), частота поступления в ОРИТ 14 (26 %) против 29 (66 %),  $p = 0,001$  соответственно. В группе циклоспорина на 7-й день более 75 % поражения легочной ткани, по данным компьютерной томографии, было у 26 % пациентов против 52 % в группе сравнения,  $p = 0,014$ , потребность в респираторной поддержке (37 % против 63,6 %,  $p = 0,011$ ); сатурация 88 (82–93 %) против 80 (70–86 %),  $p = 0,001$  соответственно. Необходимость в респираторной поддержке на 11-й день после применения ИИЛ-6 повышала вероятность летального исхода (ОР 7,12 [2,51–20,10],  $p = 0,001$ ). Факторы риска летального исхода: возраст старше 57,5 года, индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, сатурация ниже 85,5 % в день применения ИИЛ-6. Длительность госпитализации составила 18,5 (14–24) дня против 18 (12–24) дней,  $p = 0,778$ . **ВЫВОДЫ:** Циклоспорин А в дополнение к ГКС и ИИЛ-6 для терапии COVID-19 может способствовать снижению летальности, частоты поступления в ОРИТ и потребности в респираторной поддержке.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** циклоспорин А, COVID-19, SARS-CoV-2, летальность, респираторная поддержка

\* *Для корреспонденции:* Мандель Ирина Аркадьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com

☑ *Для цитирования:* Мерзоева З.М., Ярошецкий А.И., Савко С.А., Краснощечекова А.П., Мандель И.А., Царева Н.А., Трушенко Н.В., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н. Применение циклоспорина А у пациентов с COVID-19 при неэффективности первичной иммуносупрессии: ретроспективное когортное псевдорандомизированное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;4:125–138. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-125-138>

📧 *Поступила:* 05.03.2023

📧 *Принята к печати:* 04.09.2023

📧 *Дата онлайн-публикации:* 31.10.2023

(1.12–3.48),  $p = 0.018$ ), ICU admission rate 14 (26) % vs 29 (66) %,  $p = 0.001$ , respectively. In the cyclosporine group on day 7 CT-4, there were 26 % of patients vs 52 % in the control group,  $p = 0.014$ , the need for respiratory support (37 % vs 63.6 %,  $p = 0.011$ ); saturation 88 % (82–93) vs 80 % (70–86),  $p = 0.001$ , respectively. The need for respiratory support at day 11 after IIL-6 increased the likelihood of death (HR 7.10 (2.5–20),  $p = 0.001$ ). Risk factors for death: age over 57.5 years, body mass index over 30 kg/m<sup>2</sup>, hemoglobin oxygen saturation below 85.5 % on the day of IIL-6 application. Duration of hospitalization was 18.5 (14–24) days vs 18 (12–24) days,  $p = 0.778$ . **CONCLUSIONS:** Cyclosporine A in addition to GCS and IIL-6 for COVID-19 therapy may reduce mortality, ICU admissions, and respiratory support requirements.

**KEYWORDS:** cyclosporine A, COVID-19, SARS-CoV-2, mortality, respiratory support

\* *For correspondence:* Irina A. Mandel — MD, PhD, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: irina.a.mandel@gmail.com

☑ *For citation:* Merzhoeva Z.M., Yaroshetskiy A.I., Savko S.A., Krasnoshchekova A.P., Mandel I.A., Tsareva N.A., Trushenko N.V., Nuralieva G.S., Avdeev S.N. Cyclosporine A therapy in patients with COVID-19 and failure of immunosuppression therapy: a retrospective cohort propensity-score matched analysis. Annals of Critical Care. 2023;4:125–138. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-125-138>

📧 *Received:* 05.03.2023

📧 *Accepted:* 04.09.2023

📧 *Published online:* 31.10.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-125-138

## Введение

По состоянию на 27 сентября 2021 г. (к моменту окончания набора пациентов в исследование) пандемия COroonaVIrus Disease 2019 (COVID-19) затронула более

200 стран, при этом во всем мире было подтверждено 231 703 120 случаев заболеваемости и 4 746 620 случаев смерти [1]. В мультицентровых когортных и рандомизированных исследованиях, а также их метаанализах показано снижение летальности при применении глю-

кокортикостероидов (ГКС) и ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 (ИИЛ-6) при развитии гипоксемической острой дыхательной недостаточности (ОДН) у пациентов с COVID-19 [2–7]. Данные препараты включены во Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [8] в качестве патогенетической терапии при развитии системного воспаления и поражения легких. Однако терапия для пациентов, у которых поражение легких прогрессирует, несмотря на введение ГКС и ИИЛ-6, до сих пор не разработана.

Циклоспорин А — иммунодепрессивное средство, подавляющее развитие реакций клеточного типа: на клеточном уровне он блокирует покоящиеся лимфоциты в фазах G0 или G1 клеточного цикла и подавляет запускаемую антигеном продукцию и секрецию цитокинов (включая интерлейкин-2, фактор роста Т-лимфоцитов) активированными Т-лимфоцитами, а также зависимое от Т-лимфоцитов образование антител; в дендритных клетках модулирует экспрессию поверхностных молекул, взаимодействующих с Т-клетками, и секрецию цитокинов; в макрофагах и нейтрофилах циклоспорин А снижает выработку цитокинов, которые могут играть защитную роль против патогенов [9]. Циклоспорин является уникальным иммуоингибитором, так как блокирует транскрипционный фактор (NF-κB) посредством ингибирования кальциневрина, что может мешать начальному этапу развития «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19 [9, 10]. Также циклоспорин А нарушает репликацию рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) и синтез белка вирусных частиц. Важно, что, в отличие от цитостатиков, циклоспорин А не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток. Многие побочные эффекты, связанные с применением циклоспорина, дозозависимы и обратимы при уменьшении дозы [11, 12].

Основные мишени циклоспорина А у пациентов с COVID-19: противовоспалительный эффект (угнетение Т-лимфоцитов и снижение выработки провоспалительных цитокинов), противовирусный эффект (предотвращение синтеза вирусной РНК), действие против ангиотензина II. Ряд исследователей в начале пандемии предлагали циклоспорин в качестве потенциального терапевтического препарата при COVID-19 [13–15]. Данные об эффективности циклоспорина А противоречивы. Несколько клинических исследований циклоспорина у пациентов с COVID-19 сообщают о более низкой частоте летальных исходов и предполагают, что эту стратегию следует изучить дополнительно, чтобы оценить, в каком контексте соотношение польза/риск назначения циклоспорина в качестве терапии первой линии при COVID-19 является наиболее благоприятным [16–19]. Существуют единичные данные об эффективном и безопасном использовании циклоспорина А при лечении

рефрактерного мультисистемного воспалительного синдрома у детей с COVID-19 [14]. Противоположные данные получены у пациентов с ревматическими заболеваниями, где летальность, связанная с COVID-19, была выше на фоне применения противоревматических препаратов, включая циклоспорин А [20].

## Цель исследования

Оценка эффективности циклоспорина А у пациентов с COVID-19 и гипоксемической ОДН при прогрессировании поражения легких и отсутствии эффекта от терапии ГКС и ингибиторами интерлейкина-6 (ИЛ-6).

## Материалы и методы

Ретроспективное псевдорандомизированное моноцентровое исследование эффективности циклоспорина А у госпитализированных пациентов с COVID-19 и прогрессирующей гипоксемической ОДН после применения ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаба или олокизумаба) и глюкокортикостероидов. В исследование включены пациенты, госпитализированные с июля 2020 г. по июнь 2021 г. в Университетскую клиническую больницу № 4 Сеченовского Университета, перепрофилированную для лечения COVID-19 (г. Москва).

Критериями назначения тоцилизумаба или олокизумаба и глюкокортикостероидов были рентгенологические данные, совместимые с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в сочетании с двумя и более признаками:

- снижение насыщения гемоглобина кислородом по пульсоксиметру ( $SpO_2$ )  $\leq 92\%$ ;
- С-реактивный белок (СРБ)  $> 60$  мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания;
- лихорадка  $> 38^\circ\text{C}$  в течение  $> 5$  дней;
- число лейкоцитов  $< 3,0$  тыс./мкл;
- абсолютное число лимфоцитов  $< 1$  тыс./мкл;
- уровень ферритина крови  $> 500$  нг/мл;
- уровень ИЛ-6  $> 40$  пк/мл.

Критериями включения в исследование был как минимум один признак прогрессирования дыхательной недостаточности в течение 72 ч после введения тоцилизумаба или олокизумаба из списка ниже: снижение  $SpO_2$  от измеренной в день введения тоцилизумаба или олокизумаба (оценка через 5 мин после отключения кислорода), увеличение потока кислорода, необходимость применения неинвазивной вентиляции легких (Constant Positive Airway Pressure, CPAP), прогрессирование площади поражения легких на компьютерной томограмме (КТ).

Критериями исключения были необходимость немедленной эндотрахеальной интубации, нестабильная

гемодинамика (необходимость введения катехоламинов и/или опасные для жизни нарушения ритма), декомпенсация хронических неизлечимых заболеваний, иммуносупрессивная терапия по поводу другого заболевания на момент заболевания COVID-19, хронический гемодиализ, острая почечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, состояние после любого оперативного вмешательства, возраст старше 80 лет, беременность.

Первичной конечной точкой была госпитальная летальность. Вторичными конечными точками были выбраны общая продолжительность пребывания в стационаре, количество пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), доля пациентов, которым потребовалась инвазивная или неинвазивная вентиляция легких.

Пациенты были ретроспективно псевдорандомизированы на две группы: в основной группе пациенты получали циклоспорин А (Sandimmun Neoral, Novartis) в дозе 100 мг 2 раза в день перорально; в группе сравнения пациенты терапию циклоспорином А не получали. Мы осуществляли ручную подбор когорты для контрольной группы, которая соответствовала бы по основным клиническим и демографическим показателям тем пациентам, которые получили терапию циклоспорином А (основной группе).

В группу сравнения из пациентов, имеющих критерии включения, но не получивших терапию циклоспорином А, отбирали соответствующих основной группе по полу, возрасту, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, проценту поражения легких, тяжести состояния по Шкале раннего реагирования (NEWS2, National Early Warning Score), степени дыхательной недостаточности (потоку кислорода, SpO<sub>2</sub> без кислорода и наличию постоянного положительного давления в дыхательных путях — СРАР на момент включения в исследование).

Циклоспорин А назначали через 72–96 ч после введения тоцилизумаба или олокизумаба, при ухудшении состояния пациента, продолжительность терапии составила 7 дней (с возможностью продления до 21 дня в наиболее тяжелых случаях по решению врачебной комиссии).

У включенных в исследование пациентов регистрировали демографические данные, наличие сопутствующей патологии. На 3, 7, 11-й дни от введения тоцилизумаба фиксировали клинические данные (артериальное давление и частоту сердечных сокращений, температуру тела, частоту дыхания, насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру, шкалу NEWS2), уровень респираторной поддержки (низкопоточная кислородотерапия, поток кислорода в литрах в минуту, СРАР неинвазивно через лицевую маску, или инвазивная искусственная вентиляция легких — ИВЛ) и результаты

лабораторных (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, креатинин, билирубин, лактатдегидрогеназа — ЛДГ, ферритин, С-реактивный белок). В группе применения циклоспорина А клинико-лабораторные данные фиксировали ежедневно в течение первых 7 дней. На 3-и и 11-е сутки от введения тоцилизумаба или олокизумаба пациентам выполняли КТ грудной клетки с оценкой процента поражения легочной ткани. Все пациенты получали базисную терапию, согласно актуальным клиническим рекомендациям, включая эноксапарин натрия в средней дозе 1 мг/кг/сутки подкожно.

Низкопоточную оксигенотерапию проводили через назальные канюли при потоке до 8 л/мин, либо нереверсивную маску с мешком-резервуаром при потоке кислорода от 8 до 15 л/мин. Неинвазивную вентиляцию легких в режиме СРАР проводили аппаратами Prisma 20C (Lowenstein, Германия), Prisma Vent 40 (Lowenstein, Германия), RESmart GII Y30T (ВМС, Китай).

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS (версия 23, IBM, США). Данные представлены в виде абсолютных значений (частота в процентах), либо медианы (25–75-й процентиля) в зависимости от типа и распределения данных. Анализ различий между группами после проверки нормальности распределения (тест Колмогорова—Смирнова) проводили с использованием *U*-критерия Манна—Уитни, критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса (для таблиц 2 × 2 в точном решении Фишера). Анализ внутригрупповых различий данных в динамике проводили с использованием критерия Уилкоксона.

В ходе анализа данных использован непараметрический метод Каплана—Мейера (Kaplan—Meier estimator) для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода. Рассчитывали отношение шансов (ОШ). С помощью пропорциональной модели Кокса определяли степень влияния факторов на исход заболевания (отношение рисков [ОР]). Также были рассчитаны 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ). Дискриминационная способность и достоверность прогностических возможностей факторов риска развития летального исхода, а также точка отсечения, чувствительность и специфичность для каждого фактора риска оценены с помощью ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета от 27 апреля 2023 г. (Протокол № 07-23).

## Результаты исследования

В основную группу исследования включили 54 пациента, в группу сравнения из когорты 283 пациентов, соответствующих критериям включения, отобрали 44 пациента. Пациенты поступали в стационар на 3–16-е сутки от манифестации заболевания. У 80 (82%) пациентов на момент поступления объем поражения легких по данным компьютерной томографии составлял не более 50%. У 93% были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Многие пациенты имели сопутствующие заболевания — ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение и др. Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Данные компьютерной томографии в динамике представлены в табл. 2. Как видно, КТ-картина в обеих группах прогрессивно ухудшалась.

Клинические показатели состояния пациентов представлены в табл. 3.

Лабораторные показатели пациентов представлены в табл. 4.

Для группы циклоспорина выживаемость статистически значимо выше, чем в группе контроля, лог-ранговый тест  $p = 0,004$ , относительный риск (ОР) 5,55 (95% ДИ 2,29–13,44).

С помощью пропорциональной модели Кокса установлено, что пациенты группы циклоспорина имеют 67% вероятность более раннего выздоровления, чем пациенты контрольной группы (ОР 2,00 [1,12–3,48],  $p = 0,018$ ), рис. 1.

Независимо от проводимой терапии, снижают шансы на выздоровление возраст (ОР 1,04 [0,99–1,09],  $p = 0,056$ ) и ИМТ (ОР 1,10 [1,05–1,15],  $p = 0,001$ ).

Несмотря на то что группы изначально отличались по наличию артериальной гипертензии (АГ), путем построения пропорциональной модели Кокса статистически значимого влияния на исход заболевания обнаружено не было (ОР 1,45 [0,17–2,96],  $p = 0,303$ ).

Необходимость в СРАР на 11-й день после применения ИИЛ-6 повышает вероятность летального исхода в семь раз (ОР 7,10 [2,5–20,0],  $p = 0,001$ ).

При частоте дыхательных движений (ЧДД) на 7-й день после циклоспорина более 22/мин вероятность летального исхода выше (ОР 1,38 [1,17–1,61],  $p = 0,001$ ).

При проведении ROC-анализа выявлены клинические факторы риска летального исхода для больных обеих групп (рис. 2, 3):

- возраст — площадь под кривой 0,65 (95% ДИ 0,54–0,76),  $p = 0,011$ , точка отсечения 57,5 года, чувствительность 74%, специфичность 60%;
- ИМТ — площадь под кривой 0,68 (95% ДИ 0,57–0,79),  $p = 0,003$ , точка отсечения 30 кг/м<sup>2</sup>, чувствительность 68%, специфичность 58%;
- насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру накануне применения ИИЛ-6: площадь под кривой 0,66 (95% ДИ 0,54–0,78),  $p = 0,010$ , точка отсечения 87,5%, чувствительность 59%, специфичность 78%;
- насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру через 7 дней после применения ИИЛ-6 — площадь под кривой 0,76 (95% ДИ

**Таблица 1.** Основные демографические характеристики пациентов ( $n = 98$ )

**Table 1.** The demographic characteristics of patients ( $n = 98$ )

Показатель	Циклоспорин А, $n = 54$	Контроль, $n = 44$	$p$ между группами
Возраст, лет	57 (46–65)	60 (48–65)	0,333
ИМТ > 28 кг/м <sup>2</sup> , $n$ (%)	34 (63)	35 (79,5)	0,118
Мужчины, $n$ (%)	37 (68,5)	26 (59)	0,399
ИБС, $n$ (%)	23 (42,6)	24 (54,5)	0,310
АГ, $n$ (%)	25 (46,3)	30 (68)	0,050
ХБП, $n$ (%)	1 (1,9)	3 (6,8)	0,323
Сахарный диабет, $n$ (%)	10 (18,5)	10 (22,7)	0,624
Заболевания легких, $n$ (%)	7 (13)	3 (6,8)	0,504
Инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, $n$ (%)	6 (11)	5 (11,4)	1,000
Онкологические заболевания в анамнезе, $n$ (%)	3 (5,5)	1 (2,3)	0,625

Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентили). Значение  $p$  между группами рассчитано методом Манна–Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; ХБП — хроническая болезнь почек.

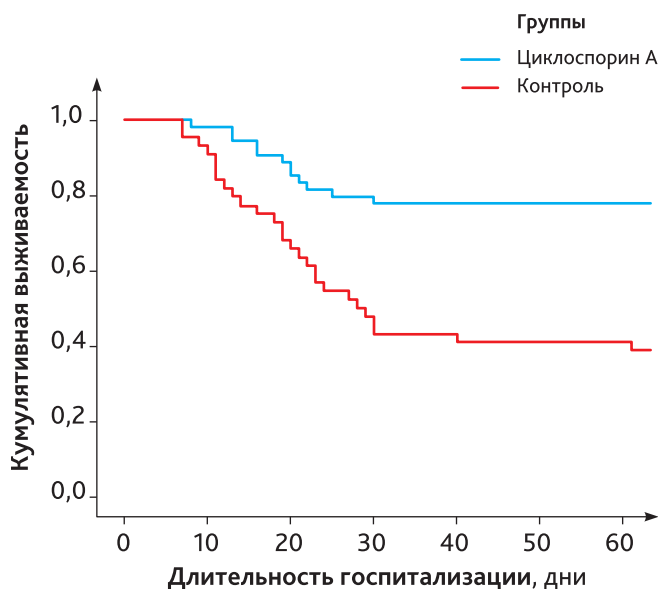


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость для групп «циклоспорин А» и «контроль» (ОР 2,00 [1,12–3,48],  $p = 0,018$  [модель Кокса])

Fig. 1. Cumulative survival in Cyclosporin A and Control groups (HR 2.00 [1.12–3.48],  $p = 0.018$  [Cox model])

Таблица 2. Данные компьютерной томографии в динамике

Table 2. Computed tomography data in dynamics

Показатель	Циклоспорин А, $n = 54$	Контроль, $n = 44$	$p$ между группами
<b>При поступлении</b>			
КТ-1	13 (24)	4 (9)	0,169
КТ-2	29 (53,7)	29 (66)	
КТ-3	12 (22,2)	10 (22,7)	
КТ-4	0	1 (2,3)	
КТ степень	2 (1,75–2)	2 (2–2,75)	
<b>На 3-й день от ИИЛ-6</b>			
КТ-1	1 (1,9)	0	0,084
КТ-2	17 (31,5)	16 (36)	
КТ-3	24 (44,4)	19 (43)	
КТ-4	12 (22,2)	9 (20,5)	
КТ степень	3 (2–3)	3 (3–3)	
* $p$	0,0001	0,0001	
<b>На 11-й день от ИИЛ-6</b>			
КТ-1	8 (14,8)	2 (4,5)	0,002
КТ-2	18 (33,3)	7 (16)	
КТ-3	13 (24)	12 (27)	
КТ-4	14 (26)	23 (52)	
КТ степень	3 (2–4)	4 (3–4)	
* $p$	0,077	0,264	

\* Различие внутри группы в динамике от предыдущего значения рассчитано методом Уилкоксона.

Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты) или медианы (25–75-й процентиля). Значение  $p$  между группами рассчитано методом  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

ИИЛ-6 — ингибиторы интерлейкина-6; КТ — компьютерная томография; КТ-1 — до 25% поражения легких; КТ-2 — 25–50% поражения легких; КТ-3 — 50–75% поражения легких; КТ-4 — более 75% поражения легких.

Таблица 3. Клинические показатели пациентов

Table 3. Clinical characteristics of patients

Показатель	Циклоспорин А, n = 54	Контроль, n = 44	p между группами
Время от начала заболевания до введения ИИЛ-6, дни	9 (7–11)	9 (7–10)	0,501
Время от начала заболевания до введения циклоспорина, дни	13 (11–15)	—	—
Время от госпитализации до введения ИИЛ-6, дни	1 (1–2)	1 (1–2)	0,501
Время от госпитализации до введения циклоспорина, дни	5,5 (3–9)	—	—
Длительность госпитализации, дни	18,5 (14–24)	18 (12–24)	0,778
<b>NEWS2 при поступлении, баллы</b>	<b>7 (6–8)</b>	<b>6 (4–7)</b>	<b>0,007</b>
NEWS2, баллы, 3-й день от ИИЛ-6	8 (7–8) p = 0,012*	8 (6–8) p = 0,001*	0,076
NEWS2, баллы, 7-й день от ИИЛ-6	7 (7–8) p = 0,013*	7 (7–8)	0,076
<b>NEWS2, баллы, 11-й день от ИИЛ-6</b>	<b>6 (4,5–7) p = 0,001*</b>	<b>7 (7–8)</b>	<b>0,030</b>
Адср, мм рт.ст. до ИИЛ-6	93 (83–110)	92 (81–109)	0,778
Адср, мм рт.ст., 3-й день от ИИЛ-6	91 (82–110)	93 (83–110)	0,933
Адср, мм рт.ст., 7-й день от ИИЛ-6	92 (83–112)	92 (81–113)	0,778
<b>Адср, мм рт.ст., 11-й день от ИИЛ-6</b>	<b>90 (79–109)</b>	<b>83 (70–96)</b>	<b>0,020</b>
ЧСС, уд/мин, до ИИЛ-6	90 (80–94)	89 (79–95)	0,933
ЧСС, уд/мин, 3-й день от ИИЛ-6	84 (76–92) p = 0,012*	83 (72–93)	0,778
ЧСС, уд/мин, 7-й день от ИИЛ-6	79 (74–85) p = 0,019*	80 (74–90) p = 0,001*	0,437
ЧСС, уд/мин, 11-й день от ИИЛ-6	78 (73–86) p = 0,901*	80 (73–90) p = 0,001*	0,276
ЧДД 1/мин, до ИИЛ-6	24 (23–25)	24 (22–25)	0,933
ЧДД 1/мин, 3-й день от ИИЛ-6	24 (22–26) p = 0,685*	25 (24–27)	0,933
ЧДД, 1/мин, 7-й день от ИИЛ-6	24 (23–25) p = 0,634*	24 (23–25) p = 0,001*	0,217
<b>ЧДД, 1/мин, 11-й день от ИИЛ-6</b>	<b>22 (19,5–24) p = 0,001*</b>	<b>24 (22–26)</b>	<b>0,001</b>
Температура, °С, до ИИЛ-6	38 (37–38,5)	37,8 (37–38,4)	0,149
Температура, °С, 3-й день от ИИЛ-6	36,8 (36,6–38,1) p = 0,001*	36,6 (36,1–36,8)	0,918
Температура, °С, 7-й день от ИИЛ-6	36,8 (36,6–38,1) p = 0,001*	36,6 (36,1–36,8)	0,918
Температура, °С, 11-й день после ИИЛ-6	36,6 (36,6–36,6) p = 0,001*	36,6 (36,5–36,8)	0,489
СРАР до ИИЛ-6, n (%)	4 (7,4)	6 (13,6)	0,337
СРАР, 3-й день после ИИЛ-6, n (%)	25 (46,3)	21 (47,7)	0,687
СРАР, 7-й день от ИИЛ-6, n (%)	32 (59,3)	25 (56,8)	0,839
<b>СРАР, 11-й день от ИИЛ-6, n (%)</b>	<b>20 (37)</b>	<b>28 (63,6)</b>	<b>0,011</b>
SpO <sub>2</sub> на воздухе, %, до ИИЛ-6	88 (87–91)	88 (85–91)	0,581
SpO <sub>2</sub> на воздухе, %, 3-й день от ИИЛ-6	86 (83–88) p = 0,001*	87 (86–89)	0,114
SpO <sub>2</sub> на воздухе, %, 7-й день от ИИЛ-6	85 (80–86) p = 0,088*	82 (80–87) p = 0,580	0,117
<b>SpO<sub>2</sub> на воздухе, %, 11-й день от ИИЛ-6</b>	<b>88 (82–92,5) p = 0,029*</b>	<b>80 (70–86) p = 0,001*</b>	<b>0,001</b>
Кислород, л/мин, 3-й день от ИИЛ-6	10 (7–15)	11 (9–14)	0,191
Кислород, л/мин, 7-й день от ИИЛ-6	10 (8–15) p = 0,189*	12 (9–16)	0,049
Кислород, л/мин, 11-й день от ИИЛ-6	8 (3–12,5) p = 0,004*	15 (10–20) p = 0,030*	0,001
Поступление в ОРИТ, n (%)	14 (26)	29 (66)	0,001
Интубация трахеи, n (%)	14 (26)	29 (66)	0,001
Использование катехоламиновой поддержки, n (%)	12 (22)	27 (61)	0,001
Летальность, n (%)	12 (22)	27 (61)	0,001
<b>Летальность при ИМТ &gt; 28 кг/м<sup>2</sup>, n (%)</b>	<b>11 (32)</b>	<b>21 (60)</b>	<b>0,030</b>

\* Рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й процентиля). Значение p между группами рассчитано методом Манна—Уитни или  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

NEWS2 (National Early Warning Score) — шкала раннего реагирования; SpO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру; Адср — среднее артериальное давление; ИИЛ-6 — ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб или олоклизумаб); ИМТ — индекс массы тела; КТ — компьютерная томография; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4. Лабораторные показатели пациентов

Table 4. Laboratory characteristics of patients

Показатель	Циклоспорин А, n = 54	Контроль, n = 44	p между группами
Лейкоциты, тыс./мкл, до введения ИИЛ-6	6,7 (4,7–10)	5,9 (4,2–8,6)	0,311
Лейкоциты, тыс./мкл, 3-й день от ИИЛ-6	9,1 (5,6–12,1)	8,2 (5,3–11)	0,349
<b>Лейкоциты, тыс./мкл, 7-й день от ИИЛ-6</b>	<b>10,4 (8,3–13,8) p = 0,004*</b>	<b>8,5 (6,3–10,9) p = 0,001*</b>	<b>0,005</b>
Лейкоциты, тыс./мкл, 11-й день от ИИЛ-6	10,4 (8–11,4) p = 0,001*	10 (6,6–12,8) p = 0,001*	0,140
Лимфоциты, тыс./мкл, до ИИЛ-6	0,8 (0,68–1,02)	0,7 (0,58–1,0)	0,349
Лимфоциты, тыс./мкл, 3-й день от ИИЛ-6	0,9 (0,6–1,1)	0,73 (0,62–1,0)	0,189
<b>Лимфоциты, тыс./мкл, 7-й день от ИИЛ-6</b>	<b>1 (0,64–1,5) p = 0,388*</b>	<b>0,78 (0,6–1,0) p = 0,202*</b>	<b>0,044</b>
Лимфоциты, тыс./мкл, 11-й день от ИИЛ-6	1,1 (0,8–1,9) p = 0,001*	0,9 (0,5–1,3) p = 0,001*	0,081
Тромбоциты, тыс./мкл, до ИИЛ-6	182 (139–225) p = 0,001*	161 (132–219)	0,189
Тромбоциты, тыс./мкл, 3-й день от ИИЛ-6	198 (145–265)	174 (135–205)	0,349
Тромбоциты, тыс./мкл, 7-й день от ИИЛ-6	250 (170–322) p = 0,001*	219 (185–280) p = 0,001*	0,205
<b>Тромбоциты, тыс./мкл, 11-й день от ИИЛ-6</b>	<b>255 (198–361) p = 0,008*</b>	<b>209 (151–277) p = 0,022*</b>	<b>0,029</b>
С-реактивный белок, мг/л, до ИИЛ-6	64 (34–119)	73 (36–98)	0,932
С-реактивный белок, мг/л, 3-й день от ИИЛ-6	11,8 (2,9–48,5) p = 0,001*	14 (5–37)	0,816
<b>С-реактивный белок, мг/л, 7-й день от ИИЛ-6</b>	<b>2,9 (1–5,4) p = 0,001*</b>	<b>10 (3–24) p = 0,001*</b>	<b>0,001</b>
<b>С-реактивный белок, мг/л, 11-й день от ИИЛ-6</b>	<b>1,45 (0,72–2,7) p = 0,001*</b>	<b>2,3 (1,25–5,6) p = 0,001*</b>	<b>0,042</b>
ЛДГ, МЕ/л, до ИИЛ-6	629 (499–842)	615 (498–850)	0,878
ЛДГ, МЕ/л, 3-й день от ИИЛ-6	770 (616–1002)	568 (476–665)	0,878
<b>ЛДГ, МЕ/л, 7-й день от ИИЛ-6</b>	<b>928 (720–1149) p = 0,170*</b>	<b>748 (499–1004) p = 0,166*</b>	<b>0,038</b>
ЛДГ, МЕ/л, 11-й день от ИИЛ-6	695 (537–914) p = 0,981*	898 (466–1275) p = 0,041*	0,411
Ферритин, мкг/л, до ИИЛ-6	868 (414–1028)	587 (380–1493)	0,964
Ферритин, мкг/л, 3-й день от ИИЛ-6	828 (458–1226)	392 (295–919)	0,964
Ферритин, мкг/л, 7-й день от ИИЛ-6	948 (608–1080) p = 0,374*	829 (444–1453) p = 0,308*	0,832
Ферритин, мкг/л, 11-й день от ИИЛ-6	924 (641–1162) p = 0,248*	668 (481–966) p = 0,243*	0,172
Креатинин, мкмоль/л, до ИИЛ-6	85 (64–125)	84 (65–131)	0,878
Креатинин, мкмоль/л, 3-й день от ИИЛ-6	87 (68–131)	88 (69–130)	0,932
Креатинин, мкмоль/л, 7-й день от ИИЛ-6	87 (66–145)	93 (64–154)	0,067
Креатинин, мкмоль/л, 11-й день от ИИЛ-6	84 (64–129) p = 0,877*	93 (77–152) p = 0,079*	0,028
Билирубин, ммоль/л, до ИИЛ-6	8,9 (6,6–13,1)	9,1 (6,7–13,0)	0,933
Билирубин, ммоль/л, 3-й день от ИИЛ-6	9,1 (6,8–13,4)	9,1 (6,8–13,3)	0,933
Билирубин, ммоль/л, 7-й день от ИИЛ-6	9,2 (7,4–14,5)	9,4 (7,3–14,6)	0,878
Билирубин, ммоль/л, 11-й день от ИИЛ-6	9,3 (7,3–14,4) p = 0,174*	9,4 (7,5–14,8) p = 0,125*	0,878

\* Рассчитано методом Уилкоксона в динамике от предыдущего значения.

Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). p между группами рассчитано методом Манна–Уитни. ИИЛ-6 — ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб или олокизумаб); ЛДГ — лактатдегидрогеназа.



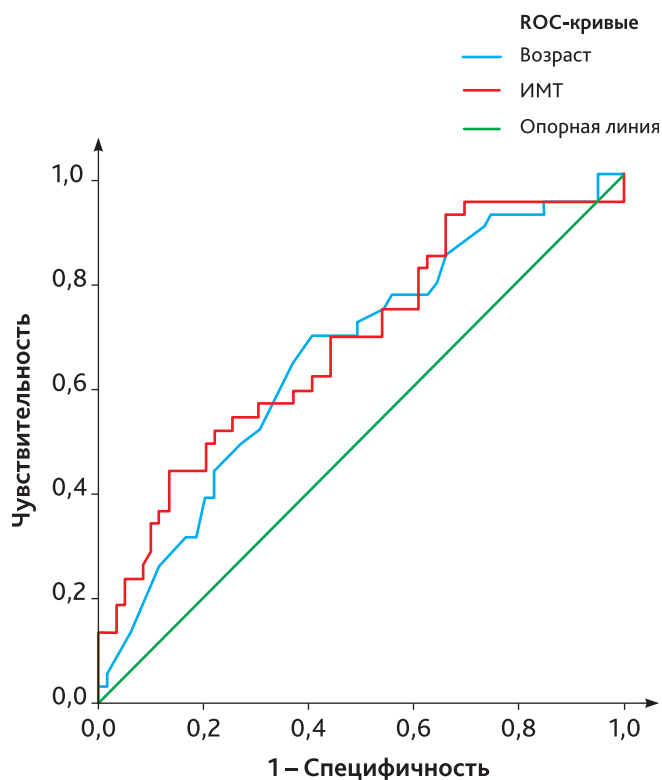


Рис. 2. ROC-кривые для факторов риска летального исхода для больных обеих групп

Возраст — площадь под кривой (0,65 [95% ДИ 0,54–0,76],  $p = 0,011$ ), точка отсечения — 57,5 года, чувствительность — 74%, специфичность — 60%. Индекс массы тела (ИМТ) — площадь под кривой 0,68 (95% ДИ 0,57–0,79),  $p = 0,003$ , точка отсечения 30 кг/м<sup>2</sup>, чувствительность — 68%, специфичность — 58%.

Fig. 2. ROC curves for mortality prediction for patients of both groups

Age — area under the receiver operator curve (AUROC) 0.65 (95% CI 0.54–0.76),  $p = 0.011$ , cut-off value 57.5 years, sensitivity 74%, specificity 60%. Body Mass Index (BMI) — AUROC 0.68 (95% CI 0.57–0.79),  $p = 0.003$ , cut-off value 30 kg/m<sup>2</sup>, sensitivity 68%, specificity 58%.

0,67–0,86),  $p = 0,001$ , точка отсечения 85,5%, чувствительность 85%, специфичность 52%;

- насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру на 11-й день после применения ИИЛ-6 — площадь под кривой 0,97 (95% ДИ 0,93–0,99),  $p = 0,001$ , точка отсечения — 85,5%, чувствительность — 97%, специфичность — 75%.

К 11-му дню после применения ИИЛ-6 в группе циклоспорина А тромбоциты были достоверно выше, а креатинин — ниже. Достоверных отличий по уровню билирубина между группами отмечено не было. Частота нозокомиальных инфекций (пневмонии и инфекций мочеполовой системы) в группе циклоспорина и в группе

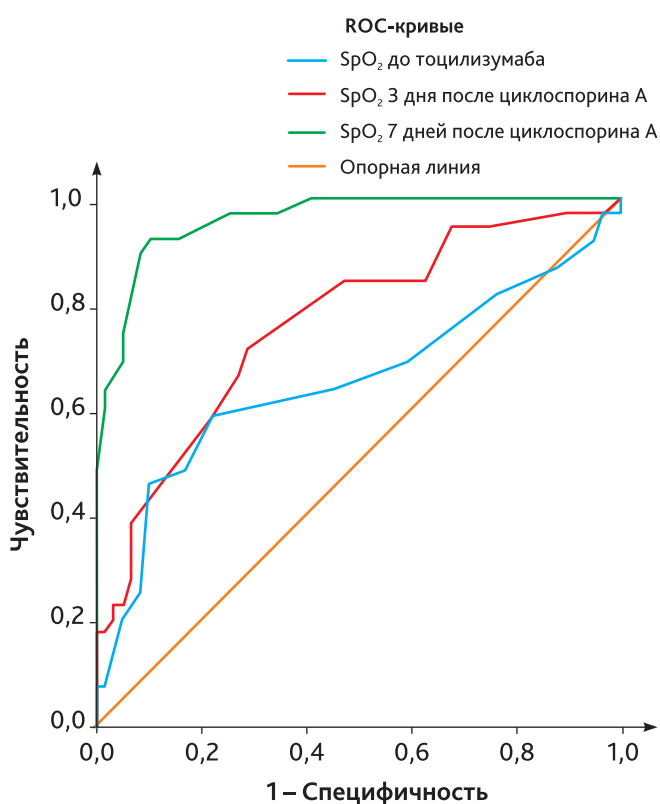


Рис. 3. ROC-кривые для факторов риска летального исхода для больных обеих групп

Насыщение гемоглобина кислородом по пульсоксиметру (SpO<sub>2</sub>) накануне биологической терапии — площадь под кривой 0,66 (95% ДИ 0,54–0,78),  $p = 0,010$ , точка отсечения — 87,5%, чувствительность — 59%, специфичность — 78%. SpO<sub>2</sub> через 7 дней от тоцилизумаба, 3 дня от циклоспорина А — площадь под кривой 0,76 (95% ДИ 0,67–0,86),  $p = 0,001$ , точка отсечения — 85,5%, чувствительность — 85%, специфичность — 52%. SpO<sub>2</sub> через 11 дней от тоцилизумаба, 7-й день от циклоспорина А — площадь под кривой 0,97 (95% ДИ 0,93–0,99),  $p = 0,001$ , точка отсечения — 85,5%, чувствительность — 97%, специфичность — 75%.

Fig. 3. ROC curves for mortality prediction for patients of both groups

Peripheral oxygen hemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>) before initial immunosuppressive therapy — area under receiver operator curve (AUROC) 0.66 (95% CI 0.54–0.78),  $p = 0.010$ , cut-off value 87.5%, sensitivity 59%, specificity 78%. SpO<sub>2</sub> on Day 7 after tocilizumab (or on Day 3 after cyclosporine A) — AUROC 0.76 (95% CI 0.67–0.86),  $p = 0.001$ , cut-off point 85.5%, sensitivity 85%, specificity 52%. SpO<sub>2</sub> on Day 11 after tocilizumab (or on Day 7 after cyclosporine A) — AUROC 0.97 (95% CI 0.93–0.99),  $p = 0.001$ , cut-off point 85.5%, sensitivity 97%, specificity 75%.

контроля составила 13 (24%) против 12 (27%),  $p = 0,367$ . Частота тромботических осложнений в группе циклоспорина и в группе контроля составила 7 (13%) против 5 (11%),  $p = 0,899$ .

## Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования является снижение летальности, необходимости поступления в ОРИТ, в респираторной и катехоламино-вой поддержке пациентов, получивших дополнительно к тоцилизумабу или олокизумабу и глюкокортикостероидам циклоспорин А в дозе 200 мг в сутки в течение семи дней. Пациенты группы циклоспорина имели 67%-ю вероятность более раннего выздоровления, чем пациенты группы сравнения (ОР 2,0 [1,12–3,48],  $p = 0,018$ ). Несмотря на то что данных по применению циклоспорина при COVID-19 недостаточно и это в основном обсервационные исследования, наши данные согласуются с результатами нескольких исследований. Одно из них, первое ретроспективное обсервационное исследование с участием 607 пациентов о положительном влиянии циклоспорина у пациентов с тяжелым течением COVID-19, продемонстрировало, что летальность в группе циклоспорина была в два раза ниже 14,23%, чем без него 29,66% [21]. По нашим данным, летальность у пациентов, принимавших циклоспорин А, была ниже, чем в группе сравнения (22% vs 61% соответственно). В исследовании Guisado-Vasco P. et al. время от появления симптомов до начала лечения циклоспорином было 11 дней, в нашем исследовании — 13 дней, летальный исход был ассоциирован с такими факторами, как возраст, необходимость применения респираторной поддержки, лейкоцитоз, лимфопения, высокий уровень ферритина, СРБ, анамнез АГ, сахарного диабета, болезни легких и артериальные тромбозы [21]. Мы получили ряд данных аналогичных исследованию Guisado-Vasco P. et al., это лейкоцитоз, лимфопения, высокие уровни ферритина и СРБ, а также тромбоцитопения. Факторами риска летального исхода (определенными с помощью модели Кокса) были возраст старше 57,5 года, потребность в респираторной поддержке (СРАР) на 7-й день после циклоспорина (11-й день после ИИЛ-6), ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>, сатурация по пульсоксиметру ниже 85,5%, ЧДД на 7-й день после циклоспорина более 22 в мин.

В недавнем метаанализе результаты 145 включенных исследований выявили у пациентов с подтвержденным COVID-19 повышение уровня цитокинов в плазме крови, что ассоциировалось с повышенной тяжестью и летальностью. Напротив, пациенты с нетяжелым течением COVID-19 и выжившие демонстрировали функциональные врожденные и адаптивные иммунные ответы, проявляющиеся более высокими уровнями эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, В-клеток, натуральных киллеров, Т-клеток и их субпопуляции CD4+ и CD8+. Повышение всех вышеперечисленных факторов соответствовало неблагоприятному течению заболевания [1].

Уровень ЛДГ в нашем исследовании увеличивался с течением заболевания. Интересна динамика ЛДГ:

в группе циклоспорина показатель сначала увеличивался, затем снижался, но различия не достигли статистической значимости из-за широкого разброса данных; в группе сравнения уровень ЛДГ в динамике увеличивался, но в единственной статистически значимой точке оказался ниже, чем в группе циклоспорина. В ретроспективном исследовании Vélez-Páez J.L. et al. у 240 пациентов, живущих в высокогорье (2850 м над уровнем моря), уровни ЛДГ были аналогичны нашим данным и показали значимое увеличение у умерших пациентов, однако в качестве предиктора неблагоприятного течения заболевания данный показатель был незначим [22]. В другом ретроспективном исследовании с участием 450 пациентов ИМТ, ЛДГ, СРБ и альбумин определены как непрерывные переменные, связанные со степенью поражения на КТ грудной клетки. Анализ пропорциональных рисков Кокса определил ЛДГ (ОР 1,003; 95% ДИ 1,001–1,005) как фактор, независимо связанный с развитием тяжелой COVID-19 пневмонии. Повышенный уровень ЛДГ в сыворотке при поступлении может быть полезен в клинической практике для простого скрининга пациентов с COVID-19 с высоким риском развития последующего тяжелого заболевания (риск увеличивался экспоненциально в 2, 3, 6, 10 и 18 раз по мере увеличения ЛДГ на 200, 400, 600, 800 и 1000 выше нормального значения) [23].

Анамнез АГ, наоборот, не получил значимого подтверждения ни в одной из групп, ни во всей когорте пациентов. Шкала NEWS2 в очередной раз показала свою валидность. Пациенты обеих групп в начале лечения демонстрировали тахикардию и тахипноэ, оба показателя значительно снизились на 7-й день от применения тоцилизумаба. По данным КТ, на 11-й день от применения тоцилизумаба в группе циклоспорина было значительно меньше пациентов с КТ-4 (26 vs 52%,  $p = 0,014$ ), также значительно ниже была потребность в кислородотерапии (уже с третьего дня от начала применения циклоспорина): 10 (9–16) л/мин vs 12 (10–17) л/мин ( $p = 0,049$ ) и СРАР (37% vs 63,6%,  $p = 0,011$ ).

Ряд данных могут косвенно подтвердить потенциальный терапевтический эффект циклоспорина А при SARS-CoV-2 инфекции. В некоторых исследованиях сообщается о низкой заболеваемости COVID-19 среди лиц, страдающих ревматическими заболеваниями [24, 25], или о лучшем прогнозе у реципиентов трансплантата почки [26]. Иммуносупрессивное лечение на основе циклоспорина А может быть безопасным и эффективным для реципиентов трансплантата почки с диагнозом COVID-19 [26]. Пациенты с солидными опухолями, вирусом иммунодефицита человека и первичными иммунодефицитами имеют высокий риск тяжелых исходов, интубации трахеи и смерти. Данные о пациентах, получающих иммунодепрессанты или биологические препараты для лечения ревматологических и аутоиммунных состояний, показывают клинические результаты, аналогичные таковым у населения в целом. По другим

данным, использование ритуксимаба и специфических иммуносупрессивных препаратов (например, сульфасалазина, азатиоприна, циклофосфамида, циклоспорина, микофенолата или такролимуса) было связано с худшими исходами по сравнению с использованием метотрексата или противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание [27].

Многие исследователи описывали увеличение уровня ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 [26]. Но ИЛ-6 не единственный маркер воспаления при COVID-19. Другие воспалительные параметры показали связь с летальностью или тяжелым течением заболевания, такие как D-димер > 2,5 мкг/мл или уровень СРБ выше 100–200 мг/л и их комбинация [28–30]. Мы не измеряли уровни ИЛ-6 и D-димера у всех наших пациентов ввиду финансовых ограничений. Однако некоторые исследования показали противоречивые данные о прогностической значимости ИЛ-6 при COVID-19 [31].

В небольшом исследовании 10 пациентов в состоянии средней тяжести получали циклоспорин в начальной дозе 9 мг/кг/сут. У пяти из них наблюдались побочные эффекты, ни один из которых не был серьезным, наиболее распространенным было увеличение трансаминаз. Ни один участник этого исследования не нуждался в интенсивной терапии, все были выписаны из стационара [32].

В пилотном исследовании у 209 пациентов средней и тяжелой степени COVID-19 циклоспорин применяли перорально в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 7 дней с момента госпитализации. Доза циклоспорина 1 мг/кг назначалась пациентам старше 70 лет. Пациентам со значениями креатинина при поступлении > 2 мг/дл или с неконтролируемой артериальной гипертензией циклоспорин не назначали. Циклоспорин, используемый в качестве адьюванта к стероидной терапии, показал снижение летальности [33]. Низкие дозы и краткосрочная схема в исследовании Gálvez-Romero J.L. не привели к развитию побочных эффектов в сравнении с нефротоксичностью, наблюдаемой у пациентов после трансплантации при длительном применении циклоспорина [34, 35]. В нашем исследовании для минимизации неблагоприятных побочных эффектов циклоспорина мы применяли препарат короткое время, в низких дозах, с поправкой на вес и совместимость с другими применяемыми препаратами.

Согласно различным исследованиям, распространенность суперинфекций у пациентов с COVID-19 неоднородна, с различиями более 50% в зависимости от места инфицирования, сопутствующих заболеваний и иммунодепрессивной терапии [36]. Частота нозокомиальных инфекций в нашем исследовании аналогична многим другим [37–40]. Диагностика нозокомиальной инфекции была затруднена вследствие невозможности использования традиционных критериев инфекции: температуры, лейкоцитоза и гнойной мокроты.

В настоящее время запланировано и проводится пять проспективных рандомизированных исследований по оценке эффективности лечения COVID-19, включая циклоспорин. Наиболее крупное из них — ISPY COVID-19 trial — мультицентровое, в нескольких группах, адаптивное, открытое, рандомизированное контролируемое исследование фазы II, включающее 11 схем лечения, в том числе и циклоспорин 5 мг/кг/день в течение 5 дней в комбинации с ремдезевиром и дексаметазоном [40]. Еще одно исследование фазы IIa, в котором 75 стационарных пациентов, не находящихся в отделении интенсивной терапии, будут рандомизированы в соотношении 2 : 1 для приема циклоспорина А (2,5 мг/кг перорально два раза в день, 7 дней) + стандартное лечение или только стандартное лечение [43]. Другое исследование фазы IV — открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование у 111 пациентов по оценке эффективности и безопасности стандартного лечения в сочетании с циклоспорином по сравнению со стандартным лечением у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 для оценки тяжести состояния пациентов в течение 12 дней лечения [44]. Следующее исследование 150 пациентов — «Безопасность и терапевтическая эффективность циклоспорина в сочетании со стандартным лечением при остром респираторном дистресс-синдроме у пациентов с COVID-19 в больницах Александрийского университета в 2021 г.: сравнительное исследование», в котором доза циклоспорина 6 мг/кг/сут перорально в два приема при нормальной функции почек в течение 8–14 дней [45]. Последнее зарегистрированное исследование ретроспективное, планирующее включить 100 000 пациентов «Клинические характеристики и прогностические факторы пациентов с COVID-19 с использованием методов больших данных и искусственного интеллекта (BigCoviData)», которое кроме демографического, клинико-лабораторно-инструментальных данных, будет анализировать виды и особенности лечебных схем. Завершение сбора данных планируется в феврале 2023 г. [46].

### Ограничения исследования

Обсервационный и ретроспективный характер исследования, относительно небольшой размер выборки, отсутствие данных о вирусной нагрузке и короткий период наблюдения. Мы изучили только несколько специфических воспалительных и гематологических маркеров, определение D-димера и расширенных показателей системы гемостаза было недоступно. Мы не проводили сравнительный анализ эффективности терапии у пациентов, получивших толицизумаб или олокизумаб. Мы не исследовали разные штаммы COVID-19, которые могли бы повлиять на результаты, хотя когорта изучалась в относительно короткий период времени, соответствующий первым пикам пандемии, когда преобладали дельта-, бета- и альфа-штаммы SARS-CoV-2.

## Заключение

Таким образом, у пациентов с COVID-19 применение циклоспорина А в дополнение к тоцилизумабу и глюкокортикостероидам может способствовать снижению летальности, необходимости поступления в ОРИТ, а также может предотвратить необходимость эскалации респираторной поддержки. Необходимы рандомизированные исследования для проверки или опровержения полученных результатов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Мерзоева З.М., Авдеев С.Н., Ярошецкий А.И. — концепция и дизайн исследования; Мерзоева З.М., Трушенко Н.В., Царева Н.А., Нуралиева Г.С. — сбор и обработка материала; Краснощекова А.П. — ведение базы данных и анализ фактических данных; Мандель И.А., Савко С.А. — статистическая обработка и анализ фактических данных; Мерзоева З.М. — написание текста; Авдеев С.Н., Ярошецкий А.И. — редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Authors contribution.** Merzhoeva Z.M., Avdeev S.N., Yaroshetsky A.I. — concept and design of the study;

### ORCID авторов:

Мерзоева З.М. — 0000-0002-3174-5000

Ярошецкий А.И. — 0000-0002-1484-092X

Савко С.А. — 0000-0001-9642-5377

Краснощекова А.П. — 0000-0001-6986-1368

Мандель И.А. — 0000-0001-9437-6591

Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Tsareva N.A., Nuraliyeva G.S., Krasnoshchekova A.P. — collection and processing of the data; Mandel I.A., Savko S.A. — statistical analysis and processing of the data; Merzhoeva Z.M. — writing the manuscript; Avdeev S.N., Yaroshetsky A.I. — manuscript editing. All authors made a significant contribution to the research, analytical work, and preparation of the manuscript. All authors have read and approved the final version before publication, are responsible for the integrity of all parts of the article.

**Этическое утверждение.** Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета, протокол № 07-23 от 27.04.2023.

**Ethics approval.** This study was approved by the local Ethical Committee of Sechenov University (reference number 07-23, 27.04.2023).

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Декларация о наличии данных.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

**Data Availability Statement.** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Царева Н.А. — 0000-0001-9357-4924

Трушенко Н.В. — 0000-0002-0685-4133

Нуралиева Г.С. — 0000-0002-4726-4906

Авдеев С.Н. — 0000-0002-5999-2150

## Литература/References

- [1] Qin R., He L., Yang Z.J., et al. Identification of Parameters Representative of Immune Dysfunction in Patients with Severe and Fatal COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023; 64(1): 33–65. DOI: 10.1007/s12016-021-08908-8
- [2] Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2333–44. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
- [3] Malgic J., Schoones J.W., Pijls B.G. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(11): e742–e749. DOI: 10.1093/cid/ciaa1445
- [4] Sinha P., Mostaghim A., Bielick C.G., et al. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *Int J Infect Dis.* 2020; 99: 28–33. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.023
- [5] Angriman F., Ferreyro B.L., Burry L., et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(6): 655–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9

- [6] *Abani O., Abbas A., Abbas F., et al.* RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397(10285): 1637–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- [7] *Толочко М.В., Лейдерман И.Н., Хохунов О.А. и др.* Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18(1): 11–6. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-11-16 [*Tolochko M.V., Leyderman I.N., Khokhunov O.A., et al.* Assessment of Clinical Efficacy of Dexamethasone in Patients with Moderate COVID-19. *General Reanimatology*. 2022; 18(1): 11–6. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-11-16 (In Russ)]
- [8] Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 14 (27.12.2021). Доступно по: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) / Доступно на 01.03.2023 [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 14 (December 27, 2021). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) Accessed 01/03/2023 (In Russ)]
- [9] *Liddicoat A.M., Lavelle E.C.* Modulation of innate immunity by cyclosporine A. *Biochem Pharmacol*. 2019; 163: 472–80. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.03.022
- [10] *de Wilde A.H., Zevenhoven-Dobbe J.C., van der Meer Y., et al.* Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol*. 2011; 92(Pt 11): 2542–8. DOI: 10.1099/vir.0.034983-0
- [11] *Fenizia C., Galbiati S., Vanetti C., et al.* Cyclosporine A Inhibits Viral Infection and Release as Well as Cytokine Production in Lung Cells by Three SARS-CoV-2 Variants. *Microbiol Spectr*. 2022; 10(1): e0150421. DOI: 10.1128/spectrum.01504-21
- [12] *Tanaka Y., Sato Y., Sasaki T.* Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors. *Viruses*. 2013; 22; 5(5): 1250–60. DOI: 10.3390/v5051250
- [13] *Fanton L., Nahmani I., Epain M., et al.* Forensic autopsy-confirmed COVID-19-induced out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Transl Med*. 2021; 9(23): 1715. DOI: 10.21037/atm-21-3918
- [14] *Gámez-González L.B., Hamada H., Yamazaki-Nakashimada M.A.* Cyclosporin for treatment of refractory multisystemic inflammatory syndrome in a child. *Cardiol Young*. 2023; 33(5): 800–2. DOI: 10.1017/S1047951122002748
- [15] *Sanders J.M., Monogue M.L., Jodowski T.Z., Cutrell J.B.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 12; 323(18): 1824–36. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
- [16] *Cour M., Ovize M., Argaud L.* Cyclosporine A: a valid candidate to treat COVID-19 patients with acute respiratory failure? *Crit Care*. 2020; 24(1): 276. DOI: 10.1186/s13054-020-03014-1
- [17] *Devaux C.A., Melenotte C., Piercecchi-Marti M.D., et al.* Cyclosporin A: A Repurposable Drug in the Treatment of COVID-19? *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 663–708. DOI: 10.3389/fmed.2021.663708
- [18] *Glowacka P., Rudnicka L., Warszawik-Hendzel O., et al.* The Antiviral Properties of Cyclosporine. Focus on Coronavirus, Hepatitis C Virus, Influenza Virus, and Human Immunodeficiency Virus Infections. *Biology*. 2020; 9(8): 192. DOI: 10.3390/biology9080192
- [19] *Sanchez-Pernaute O., Romero-Bueno F.I., Selva-O'Callaghan A.* Why choose cyclosporin A as first-line therapy in COVID-19 pneumonia. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021; 17(9): 556–7. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.03.005
- [20] *Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A., et al.* Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(7): 930–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
- [21] *Guisado-Vasco P., Valderas-Ortega S., Carralón-González M.M., et al.* Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EClinicalMedicine*. 2020; 28: 100591. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100591
- [22] *Vélez-Páez J.L., Pelosi P., Battaglini D., Best I.* Biological Markers to Predict Outcome in Mechanically Ventilated Patients with Severe COVID-19 Living at High Altitude. *J Clin Med*. 2023; 12(2): 644. DOI: 10.3390/jcm12020644
- [23] *Kojima K., Yoon H., Okishio K., Tsuyuguchi K.* Increased lactate dehydrogenase reflects the progression of COVID-19 pneumonia on chest computed tomography and predicts subsequent severe disease. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 1012. DOI: 10.1038/s41598-023-28201-2
- [24] *Komine M., Ansary T.M., Hossain M.R., et al.* Inflammation Causes Exacerbation of COVID-19: How about Skin Inflammation? *Int J Mol Sci*. 2022; 23(20): 12260. DOI: 10.3390/ijms232012260
- [25] *Cavagna L., Seminari E., Zanframundo G., et al.* Calcineurin Inhibitor-Based Immunosuppression and COVID-19: Results from a Multidisciplinary Cohort of Patients in Northern Italy. *Microorganisms*. 2020; 8(7): 977. DOI: 10.3390/microorganisms8070977
- [26] *Rodríguez-Cubillo B., de la Higuera M.A.M., Lucena R., et al.* Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? *Am J Transplant*. 2020; 20(11): 3173–81. DOI: 10.1111/ajt.16141
- [27] *Haidar G., Mellors J.W.* Improving the Outcomes of Immuno-compromised Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(6): e1397–e1401. DOI: 10.1093/cid/ciab397
- [28] *Li W., Moore M.J., Vasilieva N., et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450–4. DOI: 10.1038/nature02145
- [29] *Ono D., Ohno Y., Izumida Y., et al.* Inflammation as an exacerbation marker and target for prophylaxis against Coronavirus Disease 2019-related thrombosis. *Int J Med Sci*. 2023; 20(1): 136–41. DOI: 10.7150/ijms.78911
- [30] *Lee E.H., Lee K.H., Song Y.G., Han S.H.* Discrepancy of C-Reactive Protein, Procalcitonin and Interleukin-6 at Hospitalization: Infection in Patients with Normal C-Reactive Protein, Procalcitonin and High Interleukin-6 Values. *J Clin Med*. 2022; 11(24): 7324. DOI: 10.3390/jcm11247324
- [31] *Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus

- disease 2019 in New York City: prospective cohort study *BMJ* 2020; 369: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
- [32] Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- [33] Blumberg E.A., Noll J.H., Tebas P., et al. A phase I trial of cyclosporine for hospitalized patients with COVID-19. *JCI Insight*. 2022; 7(11): e155682. DOI: 10.1172/jci.insight.155682
- [34] Gálvez-Romero J.L., Palmeros-Rojas O., Real-Ramírez F.A., et al. Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: A pilot study. *J Intern Med*. 2021; 289(6): 906–20. DOI: 10.1111/joim.13223
- [35] Naesens M., Kuypers D.R., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(2): 481–508. DOI: 10.2215/CJN.04800908
- [36] Boulous M., Bassal T., Layyous A., Basheer M., Assy N. Inflammation in COVID-19: A Risk for Superinfections. *COVID*. 2022; 2(11): 1609–24. DOI: 10.3390/covid2110116
- [37] Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В. и др. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18(1): 4–10. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10 [Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V., et al. Nosocomial Infection in Patients with Severe and Critical COVID-19. *General Reanimatology*. 2022; 18(1): 4–10. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10 (In Russ)]
- [38] Iacovelli A., Oliva A., Siccardi G., et al. Risk factors and effect on mortality of superinfections in a newly established COVID-19 respiratory sub-intensive care unit at University Hospital in Rome. *BMC Pulm Med*. 2023. DOI: 10.1186/s12890-023-02315-9
- [39] Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81(2): 266–75. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
- [40] Pickens C.O., Gao C.A., Cuttica M.J., et al. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204(8): 921–32. DOI: 10.1164/rccm.202106-1354OC
- [41] Андреев С.С., Кецкало М.В., Нарусова П.О., Лысенко М.А. Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО. *Общая реаниматология*. 2023; 19(2): 4–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2265 [Andreev S.S., Ketskalo M.V., Narusova P.O., Lysenko M.A. Secondary Infections in Patients with Extremely Severe COVID-19 During ECMO Therapy. *General Reanimatology*. 2023; 19(2): 4–13. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2265 (In Russ)]
- [42] Files D.C., Matthay M.A., Calfee C.S., et al. ISPY COVID Adaptive Platform Trial Network; undefined. I-SPY COVID adaptive platform trial for COVID-19 acute respiratory failure: rationale, design and operations. *BMJ Open*. 2022; 12(6): e060664. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060664
- [43] Burt B. Cyclosporine For The Treatment Of COVID-19(+) *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04492891. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492891.1.08.2023>
- [44] Sanchez-Pernaute O. Clinical Trial to Assess Efficacy of Cyclosporine Plus Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID19 *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04392531. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392531?cond=cyclosporin+AND+%22COVID-19%22&draw=2&rank=3.1.08.2023>
- [45] El-Setouhy M. Safety and Effectiveness of Cyclosporin in the Management of COVID19 ARDS Patients in Alexandria University Hospital *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04979884. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04979884?cond=cyclosporin+AND+%22COVID-19%22&draw=2&rank=5.1.08.2023>
- [46] Izquierdo J.L., Soriano J.B., Ancochea J. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Patients With COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04569851. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04569851.1.08.2023>