

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ И COVID-19 – МЕСТО В АЛГОРИТМАХ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Э. А. Ортенберг*

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия,

*edort72@gmail.com

В статье проведена оценка использования блокаторов активности янус-киназ в алгоритмах фармакотерапии пациентов с COVID-19 (далее – С-19) на результаты лечения. Проанализированы наиболее масштабные (как правило) публикации 2020–2021 гг. Годичный опыт применения ингибиторов янус-киназ (ИЯК) в рамках пандемии С-19 в целом позволяет позитивно оценить их клиническую эффективность.

Ключевые слова: COVID-19, ингибиторы янус-киназ, барицитиниб, руксолитиниб, тофацитиниб.

Расшифровка роли множества цитокинов в иммунных и воспалительных процессах (в частности, в патогенезе аутоиммунных заболеваний, септического шока), прогресс в изучении базисной цитокиновой биологии привели к быстрому развитию арсенала «биологических» лекарственных препаратов как инструмента лечения [5]. При этом одним из ключевых является открытие янус-киназного (JAK-STAT) сигнального пути активации генетических программ (потенциально способных вести к гипертрофии), осуществляющего трансдукцию от внеклеточных стимулов (цитокины, факторы роста, гормоны) в клеточное ядро (сигнал инициируется после связывания цитокинов, включая ИЛ-6, с рецепторами клеточной мембраны) [18].

В ответ на стимуляцию, например цитокинами, ЯК индуцируют фосфорилирование STAT-протеинов и их димеризацию, обеспечивающую их транслокацию в ядро со стимуляцией апоптоза, иммунной регуляции, дифференциации клеточного цикла и транскрипции генов [2]. С практических позиций указанное открытие к настоящему времени реализовалось в создании около десяти одобренных для применения препаратов – блокаторов этих провоспалительных эффектов, например, при ревматоидном артрите (барицитиниб), первичном миелофиброзе (руксолитиниб), язвенном колите (тофацитиниб). По ряду показаний предложены также ИЯК оклацитиниб, делгоцитиниб, федратиниб, пефицитиниб [30].

Тяжелое течение С-19 ассоциируется с дисрегуляцией воспалительных процессов («цитокиновый шторм») [19], одним из частых итогов

которого является «острое повреждение легких» (в первую очередь – периальвеолярных тканей) с нарушениями системного кровообращения [26]. Наиболее популярными группами антицитокиновых препаратов при этом являются глюкокортикостероиды и моноклональные антитела – антагонисты ИЛ-1 и ИЛ-6. Вместе с тем на включение в основной арсенал «таргетных» препаратов при С-19 претендуют и упомянутые выше ИЯК. В частности, в разделе последнего выпуска отечественных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению С-19, посвященном его терапии, равнозначно фигурируют барицитиниб и тофацитиниб [1].

С учетом небольшого числа прямых ссылок на исследования, посвященные роли ИЯК при С-19 в указанных рекомендациях, представляется целесообразным эту проблему обсудить детальнее.

При анализе как числа публикаций, так и числа проводимых в мире исследований по использованию ИЯК при С-19 легко обнаружить, что пальма первенства отдается барицитинибу (БЦТ) либо руксолитинибу (РЛТ) и лишь затем, с существенным отрывом – тофацитинибу (ТФТ) [27, 28]. Правда, из 40 проводимых исследований, упомянутых в последней работе, большинство находится на начальной стадии, лишь одно – закончено и два – досрочно прекращены.

Объяснением предпочтения БЦТ могут служить данные о том, что блокада ЯК, кроме антицитокинового эффекта, способна снижать активность эндоцитоза вирусов, в том числе клетками альвеол с большим количеством

рецепторов 2-го типа к ангиотензину 2 (АТ-2), претендующих на роль «входных ворот» для С-19, при этом блокируется протеинкиназа 1 (adaptor-associated kinase 1 – ААК1) – регулятор эндоцитоза, причем такой эффект характерен именно для БЦТ, в отличие от ТФТ (хотя оба препарата успешно используют при ревматоидном артрите) [23]. Кстати, достаточно давно экспериментально показана способность АТ-2 через влияние на рецепторы 2-го типа, в свою очередь, стимулировать экспрессию ЯК пути (наряду с ИЛ-6), что ведет к вазоконстрикции, гипертензии и прямому повреждению сосудистой стенки [22].

Кроме того, к преимуществам БЦТ относят минимальные взаимодействия с системой СУР и низкий уровень связывания протеинами плазмы, что повышает возможности его включения в комплексную терапию С-19 (вместе с противовирусными препаратами типа ремдесивира – индуктора СУР), при этом его антивирусная активность *in vitro* обнаруживается в концентрациях, создающихся в крови при рекомендуемых терапевтических дозах [31].

Суммарная оценка опубликованных работ в целом поддерживает целесообразность использования ИЯК при С-19, хотя первые исследования, разумеется, были небольшого объема (чаще – из Италии, где с масштабной пандемией столкнулись несколько раньше, чем в других странах Европы).

Так, в пилотном когортном исследовании (12 человек, критерии исключения – тромбоз, латентный туберкулез, беременность или грудное вскармливание) оценивалась роль добавления БЦТ к противовирусной терапии (лопиновир/ритонавир) у пациентов с вирусной пневмонией средней тяжести, в сравнении с контрольной группой (получавшей гидроксихлорохин). При этом в группе БЦТ на 1-й и 2-й неделе лечения отмечено быстрое улучшение клинических и лабораторных параметров, отсутствовала необходимость перевода в ОРИТ, большинство пациентов были выписаны. В контроле 4 больных были переведены в ОРИТ, выписан только один, у остальных улучшения клиники не произошло [6].

Группа пациентов с С-19 (20 человек) получала БЦТ off-label (обсервационное лонги-

тудинальное исследование, одобренное локальным этическим комитетом) [4]. Первые 2 дня препарат давали по 4 мг двукратно, затем 7 дней – однократно. 56 пациентов служили контролем. В обеих группах больные получали противовирусные препараты, гидроксихлорохин, по показаниям – антибиотикопрофилактику, антикоагулянты. В результате в группе БЦТ наблюдали отчетливое снижение сывороточного уровня ИЛ-6, ИЛ-1 β и TNF- α , быстрое восстановление числа циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, возрастание уровня антител против спайкового белка С-19, что клинически ассоциировалось с нормализацией соотношения PaO₂/FiO₂ (парциального давления к вдыхаемой фракции, $p = 0,02$). Достоверно быстрее ($p < 0,001$) снижались уровень СРБ, необходимость в дополнительной оксигенации. В итоге в контроле летальность оказалась 45 % (25 больных умерло), в группе БЦТ – 5 % (один летальный исход, $p < 0,001$). Такая масштабная разница, однако, может быть связана с тем, что в алгоритме лечения «избегали систематического использования стероидов» и больные в контроле могли вообще оставаться без антицитокиновой терапии.

В пилотном исследовании [17] оценивали эффективность РЛТ с использованием разработанного авторами 16-балльного «С-19 счета интенсивности воспаления» (COVID-19 Inflammation Score – CIS), основанного на клинических и лабораторных показателях. Препарат использовали в нарастающих дозах с учетом оперативных данных по эффективности и токсичности у 14 пациентов (из 109 пролеченных за период исследования) с исходным CIS выше 10. С учетом отсутствия на период исследования данных по дозировкам РЛТ при С-19, использовалась стартовая доза 15 мг в день – половинная от таковой при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и миелофиброзе – утвержденной показаниями для РЛТ. Средняя длительность приема была 9 дней, средняя кумулятивная доза – 135 мг. У 12 больных к концу недели лечения CIS снижался более, чем на 25 %, у 11 из них наблюдалось существенное клиническое улучшение без каких-либо признаков токсического действия, что расценивалось как достигнутый эффект. Целесообразность продолжения приема определялась для каждого пациента индивидуально,

попутно все получали противовирусную и поддерживающую терапию согласно национальным рекомендациям. Не включались в исследование лица при наличии инфекций иной этиологии, имевших в анамнезе поражения печени либо иную тяжелую коморбидную патологию.

По мнению авторов, использование РЛТ позволило предотвратить либо купировать полиорганную недостаточность, что стало основанием для инициирования более масштабного исследования 2 фазы (NCT04338958).

В аналогичном небольшом исследовании (18 пациентов с симптоматикой острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), средний возраст 62,5 года) РЛТ был использован в более высокой стартовой дозе – 40 мг с последующей деэскалацией на протяжении 14 дней с попыткой отсрочить использование механической вентиляции, рекомендованной в этой ситуации стандартами клиники. Для оценки тяжести состояния использовалась упомянутая выше шкала CIS с баллами выше 10 у 12 пациентов. Подключение РЛТ к терапии остановило прогрессирование ОРДС, позволило оставить 16 больных на неинвазивной вентиляции. Улучшение у них определялось уже через 48 часов, к 14-му дню наблюдалось полное восстановление респираторной функции ($pO_2 > 98\%$ на спонтанном дыхании). Летальных исходов не было [11].

В обсервационном исследовании (Испания, 112 пациентов с вирусной пневмонией С-19 средней и тяжелой степени, разделенных на две примерно равных группы) оценили эффективность использования БЦТ на фоне противовирусной и стероидной терапии. Первичной конечной точкой была оценка уровня оксигенации на протяжении госпитализации по данным пульсоксиметрии. В экспериментальной группе соотношение SpO_2/FiO_2 было достоверно лучше, чем в контроле ($p < 0,001$). Дополнительная кислородная поддержка в контроле требовалась достоверно большему числу пациентов как при выписке, так и месяц спустя, в сравнении с группой БЦТ (соответственно, 62 % и 25,8 %, $p < 0,001$; 28 % и 12,9 %, $p = 0,024$) [25]. Данных о летальности, к сожалению, не представлено.

В проспективном одноцентровом слепом РКИ (КНР) 41 пациент возраста 18–75 лет с С-19 тяжелого течения получал «стандартную» тера-

пию: противовирусные препараты, ГКС, мембранная оксигенация, вазопрессоры и т. д., половина из них, дополнительно, РЛТ.

К 14-му дню лечения улучшение картины на КТ было у 90 % в основной группе и у 62 % – в контроле ($p < 0,05$). У пациентов группы РЛТ наблюдалось более быстрое снижение уровня 7 цитокинов, ликвидация лимфопении. Летальность в контроле к 28-му дню составила 14,3 %, в группе РЛТ летальных исходов не было ($p = 0,06$), не наблюдалось каких-либо токсических эффектов препарата. Авторы полагают, что РЛТ целесообразно включить в более масштабные исследования [7].

В нерандомизированном исследовании (93 пациента с тяжелой С-19-пневмонией, не потребовавшей, однако, в первые дни госпитализации использования механической вентиляции, треть которых получала РЛТ, остальные составили контрольную группу) оценили эффективность препарата при деэскалационном использовании на протяжении 10 дней. Все участники получали ГКС (вначале метилпреднизолон парентерально, затем преднизолон внутрь) в течение 2 недель госпитализации. Контрольная группа получала противовирусную терапию, в группе РЛТ на период его приема она не использовалась. Критериями эффективности были выздоровление без применения ИВЛ, перевод на ИВЛ, летальность.

В группе РЛТ выздоровели 24 (75 %) участника, пятеро (16 %) были переведены в ОРИТ на ИВЛ и выздоровели, трое (9 %) умерли, один из них – в ОРИТ. В контроле, соответственно, выздоровело 63 %, в ОРИТ на вентиляцию переведено 7 %, умерло 30 % (13 человек). Суммарно выживших в группе РЛТ к концу наблюдения было 89,1 %, в контроле – 57,1 % с высокой статистической достоверностью различий ($p = 0,0034$) [8].

Близкий уровень эффективности РЛТ продемонстрировал и в проспективном обсервационном исследовании [32], где состояние 34 пациентов оценивали по рекомендованной ВОЗ [3] шкале из 7 категорий тяжести (от амбулаторного лечения с сохранением нормальной активности до летального исхода). Средний возраст участников был 80,5 года, все имели множественную сопутствующую патологию, сниженный

уровень оксигенации. РЛТ вводили в среднем 2 недели в дозе 20 мг в день. Улучшение показателей по шкале на 2 категории и выше было в 82,4 % случаев, к 28-му дню выжили 94,1 %. В качестве осложнений отмечены анемия, тромбоцитопения, инфекция мочевых путей не оказавшие существенного влияния на исходы.

В масштабном (в сравнении с ранее приведенными) отечественном обсервационном когортном исследовании (4 госпиталя Москвы) 522 пациента с С-19 в период май – сентябрь 2020 г. получали БЦТ либо ТФТ внутрь 7–14 дней. Оценивали летальность, длительность госпитализации, тяжесть течения пневмонии, необходимость в механической вентиляции, госпитализации в ОРИТ, число случаев тромбоза и вторичных инфекций. Исключали лиц, получавших ИЯК по другим показаниям.

Среди 320 пациентов, получавших ТФТ, общий уровень летальности составил 8,4 % (2,4 % у лиц моложе 65 лет и 20 % – старше). Аналогичные данные для БЦТ (202 пациента) равнялись 4,5, 2,1 и 10,6 %. Ориентируясь на объем применения дексаметазона в группах ТФТ и БЦТ, авторы полагают, что частота тяжелого течения С-19 в первой группе была выше, чем во второй (16 и 2 % соответственно), что могло привести к различию в результатах использования двух ИЯК, хотя подчеркивается, что прямое их сравнение не было целью исследования [20].

Более объемные, хотя и немногочисленные, многоцентровые исследования и метаанализы также в целом дают позитивную оценку использованию ИЯК при С-19.

В частности, в международном многоцентровом РКИ (8 стран, в основном – США, 1 033 пациента с С-19 пневмонией, разделенных примерно наполовину) контрольная группа получала в качестве противовирусного препарата ремдесивир, экспериментальная – в добавление к нему – БЦТ по 2 мг дважды в день в течение 14 дней либо до выписки. Пациенты не получали ГКС (кроме стандартных показаний типа обострения астмы либо септического шока).

По заключению авторов, добавление БЦТ повышало эффект терапии: раньше на день наблюдалось выздоровление ($p = 0,03$), причем у пациентов на оксигенотерапии (более тяжелая группа) эта разница составляла 8 дней; 28-дневная леталь-

ность составила 5,1 % против 7,8 % в контроле (HR – 0,65; 95 % CI 0,39–1,09), то есть различие в летальности собственно за счет использования БЦТ при «воздержании» от ГКС было гораздо скромнее, чем в ранее упомянутой работе аналогичного дизайна [4]. Вместе с тем в экспериментальной группе достоверно реже наблюдались серьезные нежелательные эффекты, а также вторичные инфекции ($p < 0,003$) [16].

В систематическом обзоре и метаанализе коллективом из Индонезии [34] были суммированы результаты 5 исследований (4 из Италии, 1 – из КНР), уже цитированных в нашем обзоре, включивших 1 190 участников. Два из них по дизайну были РКИ, три – нерандомизированные когортные.

Использование ИЯК (БЦТ либо РЛТ) при С-19 суммарно ассоциировалось со статистически достоверным снижением риска смерти (OR – 0,51, 95 % CI 0,28–0,93, $p = 0,02$) и клиническим улучшением (OR – 1,76, 95 % CI 1,05–2,95, $p = 0,032$). В то же время не обнаружено существенных различий в уровне «риска клинических повреждений» – числа переводов в ОРИТ, использования механической вентиляции или ЭКМО.

В сходной по характеру работе [33] проводили анализ действия при С-19 как ИЯК (5 исследований, включивших 172 больных групп ИЯК и 177 – контроля), так и интерферонов (использование которых мы здесь не рассматриваем). Результаты метаанализа демонстрируют достоверное снижение как риска смерти на фоне применения ИЯК (OR – 0,12; 95 % CI 0,03–0,39, $p < 0,001$), так и необходимости перевода в ОРИТ (OR – 0,05; 95 % CI 0,01–0,26, $p < 0,001$), соответственно – существенное повышение шансов выздоровления и выписки (OR – 22,76; 95 % CI 10,68–48,54, $p < 0,0001$), в сравнении с больными, получавшими «стандартную» терапию. Несмотря на столь впечатляющие цифры, авторы систематического обзора справедливо настаивают на необходимости выполнения РКИ для дальнейшего уточнения реальной роли ИЯК при С-19.

В единичных работах приведена позитивная оценка комбинирования ИЯК с антицитокинновыми препаратами других групп, например, РЛТ (20 мг в день 14 дней) с экулизумабом –

моноклональным антителом к C5a компоненту (900 мг внутривенно 1 раз в неделю) в сравнении с контролем, где эти препараты не использовали. Обе группы (контроль – 10 пациентов, группа РЛТ – 7) получали гидроксихлорохин, гепарин, кислородную поддержку по показаниям. В группе РЛТ/экулизумаб отмечено достоверное улучшение, в сравнении с контролем, по данным оксигенации, рентгенологической оценке степени поражения легких, уровню D-димера [10].

Тем не менее в ряде работ делается акцент на сомнительные результаты, риски и ограничения в использовании ИЯК при С-19, частично связанные с опытом их использования при других нозологиях (ранее утвержденные показания, см. выше). Например, подчеркивается, что практика их применения в ревматологии выявила повышение риска коагулопатий (издано специальное предупреждение FDA в отношении ТФТ); возможно учащение реактивации вируса *herpeszoster*, подавление цитокинов, участвующих в противовирусной протекции (интерфероны) и восстановлении иммунных кондиций (IL-2, IL-7) [15].

Группа исследователей, в числе первых отметившая потенциал БЦТ для терапии С-19, в дальнейшем не рекомендовала его использование (как и других ИЯК) в амбулаторной практике на ранних малосимптомных стадиях, когда у 80 % пациентов вирус элиминируют собственные защитные механизмы, включающие интерфероны [24]. Этот подход постулируется и в упомянутых отечественных рекомендациях [1].

При назначении РЛТ серьезные побочные реакции в виде кожной реакции в форме пурпуры с быстрым снижением гематокрита были отмечены у 2 пациентов с С-19, у одного – с развитием инфекции мягких тканей. Оба в качестве противовирусной терапии получали ритонавир – ингибитор СУР3А4, что могло повысить

сывороточную концентрацию РЛТ, терапию которым пришлось прекратить [9].

В масштабном исследовании (регистр пациентов периода март 2020 г. – апрель 2021 г., включивший 2 869 человек с ревматоидным артритом (РА) из 31 страны Европы, Азии и Америки, заболевших С-19) сравнивали течение вирусной инфекции на фоне лечения РА иммуносупрессорами различных групп, включая ИЯК. «Референсной» группой служили ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб). Тяжесть течения С-19 определялась 4 категориями: выздоровление без госпитализации, госпитализация, но без дополнительной оксигенации, госпитализация с оксигенацией, смерть. Прием ИЯК ассоциировался с более тяжелыми категориями течения С-19, в сравнении с референтной группой (OR – 2,06, 95 % CI 1,60–2,65), что не отмечено для абатоцепта и блокаторов ИЛ-6 [29].

Наконец, исследование RUXCOVID (432 участника), проведенное фирмой Novartis, не смогло выявить существенных различий в исходах у больных с С-19, получавших РЛТ, в сравнении с группой плацебо [13].

Подводя итог, можно констатировать, что преобладает позитивная оценка роли ИЯК при С-19, хотя в целом объем исследований невелик – в лучшем случае ограничивается сотнями пациентов (для сравнения, поиски доказательств эффективности дексаметазона [14], тоцилизумаба [12] проводились на многотысячных контингентах). Отметим, что число мировых исследований ТФТ, включенного в отечественные рекомендации, резко уступает таковому для РЛТ, который, как минимум, может рассматриваться как потенциальный кандидат для включения в них. Следует надеяться, что проводимые в различных странах исследования, продолжающие оценку роли ИЯК при С-19 [21], позволят уточнить эти позиции.

Внешнее финансирование: публикация подготовлена при отсутствии внешнего финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. МЗ РФ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19). Версия 11 (07.05.2021). – 224 с. – Текст : непосредственный.
2. Billing, U. Robustness and Information Transfer within IL-6-induced JAK/STAT Signalling / U. Billing, T. Jetka, L. Nortmann. – Text (visual) : unmediated // Commun Biol. – 2019. – № 2. – P. 27. doi: 10.1038/s42003-018-0259-4

3. Blueprint. WHORD. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. – Electronic text. – URL : <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis> (2020).
4. *Bronte, V.* Baricitinib restrains the immune dysregulation in severe COVID-19 patients / V. Bronte, S. Ugel, E. Tinazzi. – Text (visual) : unmediated // *J Clin Invest.* – 2020. – № 130. – P. 6409 – 6416.
5. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future / G. R. Burmester, J. W. J. Bijlsma, M. Cutolo, I. B. McInnes. – Text (visual) : unmediated // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2017. – № 13. – P. 443 – 448.
6. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact / F. Cantini, L. Niccoli, D. Matarrese, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J Infect.* – 2020. – № 81 (2). – P. 318 – 356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
7. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial / Y. Cao, J. Wei, L. Zou, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – № 146 (1). – P. 137 – 146. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
8. Low-dose ruxolitinib plus steroid in severe SARS-CoV-2 pneumonia / A. D’Alessio, P. Del Poggio, F. Bracchi, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Leukemia.* – 2021. – № 35 (2). – P. 635 – 638. doi:10.1038/s41375-020-01087-z
9. Side effects of ruxolitinib in patients with SARS-CoV-2 infection: Two case reports / V. Gaspari, C. Zengarini, S. Greco [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. – № 56 (2). – P.106023. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106023
10. Combination of Ruxolitinib and Eculizumab for Treatment of Severe SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Controlled Study / V. Giudice, P. Pagliano, A. Vatrella [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Front Pharmacol.* – 2020. – № 11. – P. 857 doi: 10.3389/fphar.2020.00857
11. *Gozzetti, A.* The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 / A. Gozetti, E. Capochiani, M. Bocchia. – Text (visual) : unmediated // *Leukemia.* – 2020. – № 2. – P. 1 – 2. doi: 10.1038/s41375-020-01038-8
12. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 / S. Gupta, W. Wang, S. S. Hayek, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *JAMA Intern Med.* – 2021. – Vol. 1, № 181 (1). – P. 41 – 51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
13. Electronic text. – URL :<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-ruxcovid-study-ruxolitinib-hospitalized-patients-covid-19>
14. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 / Accessed 20 June 2020. – Electronic text. – URL : https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf.
15. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions / Y. Jamilloux, T. Henry, A. Belot [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Autoimmun Rev.* – 2020. – № 19 (7). – P. 102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
16. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 / A. C. Kalil, T. F. Patterson, A. K. Mehta, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *N Engl J Med.* – 2020. – № 11. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
17. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation / F. La Rosée, H. C. Bremer, I. Gehrke, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Leukemia.* – 2020. – № 34 (7). – P. 1805 – 1815. doi: 10.1038/s41375-020-08910
18. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease / D. McGonagle, K. Sharif, A. O’Regan, C. Bridgewood. – Text (visual) : unmediated // *Autoimmun Rev.* – 2020. – № 6. – P. 102537.
19. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet.* – 2020. – № 395 (10229). – P. 1033 – 1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
20. Use of Janus kinase inhibitors in COVID-19: a prospective observational series in 522 individuals / O. Melikhov, T. Kruglova, K. Lytkina [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Ann Rheum Dis.* – 2021. – Jun 7. – annrheumdis-2021-220049. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220049.
21. Potential for jaktinib hydrochloride to treat cytokine storms in patients with COVID-19 / X. Meng, Y. Ling, L. Zhang, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Bio Science Trends.* – 2020. – № 14 (3). – P. 161 – 167. doi: 10.5582/bst.2020.03106
22. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice / A. Recinos, W. S. LeJeune, Hong Sun, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Atherosclerosis.* – 2007. – № 194 (1). – P. 125 – 133. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.013

23. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease / P. J. Richardson, I. Griffin, C. Tucker, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet*. – 2020. – № 395 (10223). – P. 30–31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
24. *Richardson, P. J.* Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? – Authors' reply / P. J. Richardson, M. Corbellino, J. Stebbing. – Text (visual) : unmediated // *Lancet Infect Dis*. – 2020. – № 20 (9). – P. 1013 – 1014. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30270-X
25. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study / J. L. Rodriguez-Garcia, G. Sanchez-Nievas, J. Juan Arevalo-Serrano, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – № 60 (1). – P. 399 – 407. doi: 10.1093/rheumatology/keaa587
26. Incidence and outcomes of acute lung injury / G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, E. Peabody, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *N Engl J Med*. – 2005. – № 353 (16). – P. 1685 – 1693.
27. JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy / S. Satarker, A. A. Tom, R. A. Shaji, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Postgrad Med*. – 2020. – P. 1 – 19. doi: 10.1080/00325481.2020.1855921
28. *Solimani, F.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33675065/> // F. Solimani, K. Meier, K. Ghoreschi. – Text (visual) : unmediated // *Eur J Immunol*. – 2021. – № 51 (5). – P. 1071 – 1075. doi: 10.1002/eji.202149173
29. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry / J. A. Sparks, Z. S. Wallace, A. M. Seet, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Ann Rheum Dis*. – 2021. – May : annrheumdis-2021-220418. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
30. JAK inhibitors: Ten years after / F. R. Spinelli, F. Meylan, J. J. O'Shea, M. Gadina. – Text (visual) : unmediated // *Eur J Immunol*. – 2021. – Apr 30. doi: 10.1002/eji.202048922
31. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments / J. Stebbing, A. Phelan, I. Griffin, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet Infect Dis*. – 2020. – № (4). – P. 400 – 402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8].
32. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study / A. Vanucci, B. Sordi, A. Morettini, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Leukemia*. – 2021. – № 35 (4). – P. 1121 – 1133. doi: 10.1038/s41375-020-01018-y
33. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / L. Walz, A. J. Cohen, A. P. Rebaza [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *BMC Infect Dis*. – 2021. – № 21. – P. 47. doi: 10.1186/s12879-020-05730-z
34. The use of Janus Kinase inhibitors in hospitalized patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis / I. Wijaya, R. Andhika, I. Huang, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Clin Epidemiol Glob Health*. – 2021. – № 11. – P. 100755. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100755