



Экстракорпоральный фотоферез в лечении нового коронавирусного заболевания COVID-19 (серия клинических наблюдений)

Кильдюшевский А.В.¹ • Молочков А.В.¹ • Журавлев О.Р.¹ • Митина Т.А.¹ • Белоусов К.А.¹ • Захаров С.Г.¹ • Степанова Е.А.¹ • Семенов Д.Ю.¹

Актуальность. У большинства инфицированных SARS-CoV-2 заболевание протекает бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями, выздоровление наступает без применения агрессивной терапии. Вместе с тем есть категория больных, нуждающихся в специфическом лечении, а также группа пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания. Контроль виремии с помощью противовирусной терапии представляется не лучшей терапевтической стратегией, поскольку противовирусные препараты не только обладают выраженной токсичностью, но также могут подавлять выработку противовирусных антител и дезинтегрировать адаптивный иммунитет против SARS-CoV-2. Вследствие высокой корреляции между тяжестью симптомов у пациентов с COVID-19 и воспалением для лечения этого заболевания были предложены противовоспалительные кортикостероиды. Однако клинические данные не подтверждают системное назначение кортикостероидов для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19. Такая терапия может иметь негативный эффект из-за подавления адаптивной иммунной системы. В связи с этим наиболее эффективной терапевтической стратегией может стать разработка терапевтических средств, модулирующих воспаление без ущерба для адаптивного иммунного ответа, или использование уже имеющихся. **Цель** – оценка клинической эффективности и безопасности метода клеточной биотерапии экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) в лечении пациентов с новым коронавирусным заболеванием COVID-19 средней степени тяжести. **Материал и методы.** В исследование включено 4 пациента (3 женщины и 1 мужчина) с наличием подтвержденной методом генампфикации инфекции SARS-CoV-2 (диагнозом COVID-19). Возраст больных варьировал от 42 до 60 лет. У всех больных по результатам рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) легких диагностирована двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (градация не менее КТ-2 – поражение легочной ткани от 25 до 60%).

До поступления в стационар все пациенты получали антибактериальную (азитромицин 500 мг в день и левофлоксацин/амоксциллин в сочетании с клавулановой кислотой 500 мг 2 раза в день) и жаропонижающую терапию по поводу лихорадки до 38,5–39 °С, которая носила торпидный характер. Амбулаторное лечение характеризовалось признаками прогрессирования дыхательной недостаточности, его длительность составила от 8 до 14 дней. Помимо среднетяжелого торпидного течения вирусной пневмонии у 3 пациентов отмечались изменения в общем анализе крови: гипохромная анемия, лейкопения/лейкопения с лимфопенией, умеренная тромбоцитопения. У 3 пациентов определялся высокий уровень С-реактивного белка. Медикаментозная терапия в стационаре включала азитромицин 500 мг в день и левофлоксацин 500 мг 2 раза в день, гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день и низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия 0,4 мл, по 4000 анти-Ха МЕ, подкожно 2 раза в день). На фоне проводимой медикаментозной терапии у больных регистрировали признаки прогрессирования дыхательной недостаточности в виде нарастания одышки и постепенного снижения показателей сатурации с 96 до 92%. Выделение мононуклеарных клеток проводили на клеточном сепараторе крови прерывистого действия Haemonetics MCS+ (Haemonetics Corp., США) с последующим облучением клеток на отечественном экстракорпоральном облучателе крови «Юлия» (ЗАО НПКФ «Метом», Российская Федерация). В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат Аммифуриин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Российская Федерация). Трём пациентам сеансы ЭКФ были проведены дважды с интервалом в 24 часа, 1 пациентка прошла сеанс ЭКФ однократно. **Результаты.** У 3 пациентов, получивших 2 сеанса ЭКФ, в течение последующих 4 дней (96 часов) при контрольной РКТ легких отмечалась инволюция рентгенологических признаков вирусной пневмонии с уровня КТ-2 до КТ-1 (менее 25% поражения легочной ткани).

У 1 пациентки на контрольной РКТ легких имелись признаки пневмонии в стадии разрешения, а уровень поражения легочной ткани составлял не более 5%. В 3 наблюдениях спустя 4 дня после проведения 2 сеансов ЭКФ отмечена нормализация уровня С-реактивного белка. Через 24 часа после проведения единственного сеанса ЭКФ восстановились нормальные значения лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов. У 3 пациентов контрольные исследования на определение вирусной РНК, проведенные в течение 2–4 дней после ЭКФ, были отрицательными. Клинически эти результаты сопровождалась нормализацией температуры, отсутствием прогрессирования дыхательной недостаточности и сокращением срока пребывания в стационаре. **Заключение.** Применение ЭКФ у 4 больных с инфекцией SARS-CoV-2 средней степени тяжести способствовало быстрому купированию клинической симптоматики, снижению воспалительного процесса и восстановлению дыхательных нарушений во всех случаях. Данное наблюдение позволяет признать ЭКФ эффективным и безопасным методом лечения больных COVID-19 средней степени тяжести и рассматривать его как перспективный адъювантный метод для применения в группе больных высокого риска с целью профилактики драматического исхода болезни.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония

Для цитирования: Кильдюшевский АВ, Молочков АВ, Журавлев ОР, Митина ТА, Белоусов КА, Захаров СГ, Степанова ЕА, Семенов ДЮ. Экстракорпоральный фотоферез в лечении нового коронавирусного заболевания COVID-19 (серия клинических наблюдений). Альманах клинической медицины. 2020;48(51):S11–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-039.

Поступила 30.07.2020; доработана 26.08.2020; принята к публикации 27.08.2020; опубликована онлайн 09.09.2020



После сообщений в 2019 г. о пациентах с тяжелой пневмонией, вызванной коронавирусом в Китае, Всемирная организация здравоохранения присвоила возбудителю этого тяжелого острого респираторного синдрома (англ. severe acute respiratory syndrome, SARS) название SARS-CoV-2, а заболеванию, вызванному этим новым коронавирусом, – COVID-19. Существует высокая гомология между SARS-CoV-2 и SARS-CoV, а также коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [1]. Однако новая коронавирусная инфекция COVID-19 обладает более высокой гетерогенностью клинических проявлений, что существенно затрудняет выработку тактики лечения этих больных. COVID-19 может протекать как бессимптомно, так и с клиническими проявлениями легкой и тяжелой формы заболевания. Распространенность бессимптомных случаев составляет более 80% [2, 3]. Тяжесть заболевания колеблется от легких и умеренных симптомов пневмонии (лихорадка, усталость и кашель) до тяжелых (одышка, тахипноэ, гипоксия, инфильтраты в легких). В 5% случаев у больных с клиническими проявлениями отмечаются критические состояния, обусловленные наличием острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточностью или пневмонией [4–6].

SARS-CoV-2 может запускать врожденные воспалительные реакции по нескольким путям. Один из путей включает в себя активацию TLR7/8 (англ. Toll-like receptor 7, 8). Эти рецепторы являются членами семейства Toll-подобных рецепторов, распознающих ассоциированные с патогеном молекулярные паттерны: вирусные одно- или двухцепочечные РНК. TLR7 преимущественно экспрессируется в плазматцитоидных дендритных клетках, В-лимфоцитах, а также в легких, плаценте и селезенке, в то время как TLR8 в основном экспрессируется в миелоидных дендритных клетках, моноцитах и лимфоцитах легких [7, 8]. Высвобожденная вирусная РНК, взаимодействуя с этими рецепторами, приводит к активации дендритных клеток, вызывая Th1⁺ и CD8⁺ Т-клеточные реакции с выработкой провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов [9, 10].

В случаях когда система врожденного иммунного ответа формирует быстрые и адекватные воспалительные реакции, ограничивающие инфекцию и обеспечивающие возможность адаптивной иммунной системе сформировать достаточный иммунный ответ, заболевание приобретает легкую

Кильдюшевский Александр Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 614 86 65. E-mail: kildushev@yandex.ru

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>. E-mail: derma@monikiweb.ru

Журавлев Олег Романович – мл. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2537>

Митина Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>. E-mail: mi_69@inbox.ru

Белоусов Кирилл Александрович – науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9028-7671>. E-mail: kbel88@mail.ru

Захаров Сергей Геннадьевич – науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>. E-mail: hematologymoniki@mail.ru

форму либо характеризуется бессимптомным течением. В этом случае вырабатываются антитела к различным белковым структурам вирусной оболочки, в том числе и к рецепторсвязывающему домену спайкового белка, который служит основным поверхностным антигеном вируса. Наличие антител к спайковому белку обеспечивает нейтрализацию вируса и блокирует возможность его перемещения внутрь клетки-мишени [11]. В этой связи определение нейтрализующих антител и степени их аффинности к спайковому белку могло бы иметь первостепенное значение для оценки степени выраженности и длительности иммунного ответа [12]. Однако исследования иммуноглобулинов к спайковому белку вируса SARS-CoV-2 должны проводиться на высоком уровне биобезопасности, что существенно затрудняет их широкое применение в клинической практике [13, 14]. В дальнейшем, в течение 7–10 дней после заражения, создаются условия, при которых обеспечиваются адаптивные механизмы Т-клеточной защиты против вируса.

Тяжесть клинической симптоматики объясняется недостаточностью или нарушением регуляции иммунного ответа в результате реакции врожденной иммунной системы на повреждение и инфекцию. Когда система врожденного противовирусного иммунного ответа (TLR 7/8) активирована дополнительными агонистами, присутствующими при хронических воспалительных процессах, создаются предпосылки, усиливающие рецепторный отклик, который предопределяет формирование неуправляемой активации иммунного ответа с утратой способности ограничивать воспалительный процесс. В последующем он прогрессирует, что приводит к дисбалансу адаптивных иммунных реакций, проявляющихся в виде неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов, которые вырабатываются CD4⁺ Т-клетками I типа (Th1), стимулирующими гиперреактивность и гипервоспаление. Такое явление получило название «цитокиновый шторм». Эта реакция вызывает лимфопению, которая коррелирует с тяжестью заболевания и обусловлена снижением количества эффекторных CD8⁺ Т-клеток и подавлением активности противовоспалительных CD4⁺ Т-клеток II типа (Th2), что не позволяет адаптивной иммунной системе вырабатывать нейтрализующие вирус антитела и индуцировать стойкий клеточный иммунитет [15–17]. Разбалансированный гиперреактивный иммунный ответ становится одной из причин

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



возникновения острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома.

Второй путь активации воспалительного процесса реализуется через блокаду ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ2; англ. angiotensin-converting enzyme II, ACE2). АПФ2 представляет собой высокоаффинный рецептор для спайкового белка SARS-CoV-2 [18–20]. Этот фермент в основном экспрессируется в альвеолярных клетках легких, клетках миокарда, проксимальных канальцев почек, уроэпителиальных клетках мочевого пузыря и семенниках [21–23]. Физиологическая активность АПФ2 жизненно важна для контроля воспаления в легких путем гидролиза воспалительного ангиотензина II до противовоспалительного ангиотензина 1-7 [24]. У пациентов с тяжелыми клиническими симптомами АПФ2 истощается вирусом SARS-CoV-2 [25]. Снижение уровня фермента может вызвать дисфункцию ренин-ангиотензиновой системы и усилить воспаление, отек легких и развитие острого респираторного дистресс-синдрома за счет повышения уровня ангиотензина II [26]. Как правило, симптомы коагулопатии коррелируют с гиперреактивностью иммунной системы и тяжестью заболевания.

Терапевтические стратегии, нацеленные на вирус, а не на воспалительный иммунный ответ, не дают убедительных результатов лечения тяжелых случаев COVID-19 по причине иммуногенетических особенностей нового коронавирусного заболевания. В связи с этим нам представляется целесообразным обратить внимание на лечебные протоколы, направленные на борьбу с повреждающей тканью гиперреактивностью иммунной системы, которые модулируют цитокиновый дисбаланс и стимулируют адаптивный иммунный ответ, включая выработку нейтронизирующих вирус антител, а также клон эффекторных цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, необходимых для клиренса вируса и установления иммунологической памяти с целью защиты хозяина от рецидивирующей инфекции.

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) – один из наиболее успешных протоколов восстановления дисбаланса иммунной системы при ряде аутоиммунных процессов. Он используется в качестве профилактики и купирования острой и хронической реакции отторжения в результате гиперреакции иммунной системы на аллотрансплантат при трансплантации солидных органов [27]. Как показали наши исследования, включение ЭКФ в протоколы лечения этих заболеваний способствовало восстановлению не только соотношения

Степанова Елена Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. диагностического отдела¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>. E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

Семенов Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-1703>. E-mail: moniki@monikiweb.ru

хелперных субпопуляций и производимых ими про- и противовоспалительных цитокинов, но и баланса между активационными и ингибирующими рецепторами эффекторных клеток, что, в свою очередь, содействовало существенному снижению гиперреактивности адаптивной иммунной системы и уменьшению выраженности воспалительного процесса [28, 29]. Основываясь на этих данных, мы разработали протокол клинических исследований для изучения эффективности ЭКФ у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 средней степени тяжести, находящихся в группе риска, в качестве профилактики развития тяжелого процесса, для восстановления цитокинового дисбаланса и модуляции адаптивной системы иммунного ответа.

Материал и методы

ЭКФ был применен у 4 пациентов с наличием подтвержденной методом генаmplификации инфекции SARS-CoV-2 (диагнозом COVID-19), находившихся на лечении в инфекционном отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Эту небольшую по численности группу пациентов составили 3 женщины и 1 мужчина. Больные были в возрасте от 42 до 60 лет. В условиях реальной клинической практики группа пациентов, включенных в исследование, была различима по клиническим и лабораторным показателям: две пациентки 42 и 55 лет не имели сопутствующих заболеваний; пациентка 53 лет в анамнезе имела первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, в связи с чем постоянно принимала левотироксин натрия в дозировке 112 мг; пациент 60 лет страдал рассеянным склерозом и гипертонической болезнью. Вместе с тем у всех пациентов на момент включения в исследование по результатам рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) легких диагностирована двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (градация не менее КТ-2 – поражение легочной ткани от 25 до 60%). Следует отметить, что до поступления в стационар все пациенты в амбулаторных условиях получали антибактериальную терапию (азитромицин 500 мг в день и левофлоксацин / амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой 500 мг 2 раза в день) и жаропонижающие средства по поводу лихорадки до 38,5–39 °С. У всех больных отмечались наличие сухого кашля, потеря обоняния, диарея, выраженная слабость.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

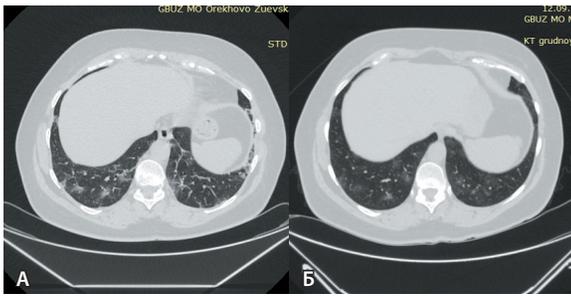


Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки пациентки 3, 55 лет. Аксиальные срезы, легочное окно. **А** – первичное исследование: в базальных отделах нижних долей обоих легких определяются очаги уплотнения по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями. **Б** – исследование, выполненное через 10 дней: выраженная положительная динамика с регрессом ретикулярных изменений и снижением интенсивности очагов уплотнения

Длительность амбулаторного лечения колебалась от 8 до 14 дней, при этом у всех пациентов оставалась фебрильная лихорадка и прогрессировали признаки дыхательной недостаточности. При поступлении поражение легочной ткани у 3 пациентов было на уровне КТ-2. Примечательно, что у 1 пациентки по данным РКТ по месту жительства и на момент поступления в стационар была диагностирована двусторонняя вирусная пневмония с уровнем поражения КТ-1, и, несмотря на продолжающуюся медикаментозную терапию, уровень поражения прогрессировал до КТ-2 вкуче с ухудшением клинической симптоматики. Помимо среднетяжелого торпидного течения вирусной пневмонии у 3 пациентов отмечались изменения в общем анализе крови. В 2 случаях наблюдалась умеренная гипохромная анемия (уровень гемоглобина (Hb) 96 и 108 г/л), еще в двух имела лейкопения/лейкопения с лимфопенией (абсолютное количество лимфоцитов $0,7 \times 10^9/\text{л}$) и умеренная тромбоцитопения до $97 \times 10^9/\text{л}$. Высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) (28,82; 27,08; 19,78 мг/л) не снижался у 3 пациентов даже на фоне медикаментозной терапии, проводимой в стационаре: азитромицин 500 мг в день и левофлоксацин 500 мг 2 раза в день, гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день и низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия 0,4 мл, по 4000 анти-Ха МЕ, подкожно 2 раза в день), что клинически сопровождалось лихорадкой до фебрильных значений и выраженной слабостью, а у 1 пациента появились признаки прогрессии дыхательной недостаточности в виде нарастания одышки и постепенного снижения показателей сатурации с 96 до 93%.

В этой связи, учитывая недостаточный эффект проводимой медикаментозной терапии и реальную угрозу в отношении ухудшения состояния пациентов, был назначен ЭКФ. Выделение моноклеарных клеток проводили на клеточном сепараторе крови прерывистого действия Haemonetics MCS+ (Haemonetics Corp., США) с последующим облучением клеток на отечественном экстракорпоральном облучателе

крови «Юлия» (ОКУФКЭ 320/400-600/650-01, ЗАО НПКФ «Метом», Российская Федерация). В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат Аммифурин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Российская Федерация). За 2 часа до проведения ЭКФ пациенты получали фотосенсибилизатор (Аммифурин в дозе 0,8 мг/кг), затем проводили выделение моноклеарных клеток из 1200–1500 мл периферической крови. Общий объем моноклеарной взвеси за сеанс составлял до 30 мл. Выделенные клетки подвергали облучению ультрафиолетовым светом (длина волны 320–400 нм, мощность светового потока 2 Дж/см²) и реинфузировали. Трём пациентам сеансы ЭКФ были проведены дважды с интервалом в 24 часа, одна пациентка прошла сеанс ЭКФ однократно.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза проводилась в соответствии со ст. 32 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания комитета по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского № 7 от 09.07.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

У 3 пациентов, получивших по 2 сеанса ЭКФ, в течение последующих 4 дней (96 часов) при контрольной РКТ легких отмечалась инволюция рентгенологических признаков вирусной пневмонии с уровня КТ-2 до КТ-1 (менее 20% поражения легочной ткани) (рис. 1, 2). Одной пациентке контрольная РКТ легких была проведена на 15-е сутки после выписки из стационара – по заключению с места жительства имелись признаки пневмонии в стадии разрешения, а уровень поражения легочной ткани составлял не более 5%. В 3 наблюдениях, ранее демонстрировавших высокие показатели СРБ, спустя 4 дня после проведения 2 сеансов ЭКФ отмечалась нормализация его уровня. Через 24 часа после проведения единственного сеанса ЭКФ восстановились нормальные значения лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов. У 3 пациентов через 2–4 дня после ЭКФ вирусная РНК в материале исследования не определялась. Клинически эти результаты сопровождалась нормализацией температуры тела, регрессом дыхательной недостаточности и сокращением срока пребывания в стационаре (таблица). У 1 пациентки отмечались тошнота и отсутствие аппетита в течение суток после проведения сеанса ЭКФ. Эту реакцию мы связываем с приемом фотосенсибилизатора.



Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки пациента М., 60 лет. Аксиальные срезы, легочное окно. **А** – первичное исследование: в верхних долях обоих легких определяются очаги и участки уплотнения по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями. **Б** – исследование, выполненное через 13 дней: выраженная положительная динамика с регрессом ретикулярных изменений и снижением размеров и интенсивности очагов и участков уплотнения

Обсуждение

Несмотря на то что более чем у 90% инфицированных SARS-CoV-2 заболевание протекает бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями, и эти больные выздоравливают без применения агрессивной терапии, есть категория больных, которые нуждаются в специфическом лечении; кроме того, у определенной группы пациентов наблюдается высокий риск тяжелого течения заболевания. Появляющиеся данные, связанные с механизмом, обуславливающим тяжесть заболевания, и потенциальными методами лечения

таких пациентов, не систематизированы и носят разрозненный, а порой и противоречивый характер. При этом хорошо организованные проспективные и рандомизированные способы оценки того или иного метода лечения отсутствуют. Все это подвигает сосредоточиться на разработке эффективных иммуногенетических подходов к терапии этого инфекционного процесса. Критический анализ литературы показывает: тяжесть инфекции SARS-CoV-2 в первую очередь связана с нарушением регуляции воспалительных иммунных реакций, обусловленных, с одной стороны, присутствием дополнительных агонистов, усиливающих иммунный ответ, а с другой – недостаточностью ингибирующих сигнальных молекул, обеспечивающих негативную реакцию, что приводит к неконтролируемой активации паттернраспознающих рецепторов (TLR 7/8), гиперпродукции провоспалительных цитокинов и «цитокиновому шторму». Контроль выработки с помощью противовирусной терапии в данном случае может быть не лучшей терапевтической стратегией, так как помимо того, что эти препараты обладают выраженной токсичностью, они могут

Клиническая характеристика 4 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 до и после проведения двух сеансов экстракорпорального фотофереза

Данные пациента (№ п/п, пол, год рождения)	Сопутствующие заболевания	Данные РКТ легких	Показатели периферической крови		Уровень СРБ, мг/л		Показатель вирусной РНК (в мазке)			
			характер пневмонии	степень поражения, %	до	после	до	после	до	после
1. Ж; 1978	Нет	Двусторонняя	КТ-2 (25–51)	КТ-1 в стадии разрешения (5)	Лейкоциты 2,5 Лимфоциты (абс.) 700 Тромбоциты 97 000	Лейкоциты 4,24 Лимфоциты (абс.) 1441 Тромбоциты 183 000	Н/д	Н/д*	34,6	Нет
2. Ж; 1966	Нет	Двусторонняя	КТ-2 (25–50)	КТ-1 (20)	Нб 96 г/л**	Нб 99 г/л**	28,82	2,52	+ (уровень не указан)	Нет
3. Ж; 1967	Первичный гипотиреоз	Двусторонняя	КТ1 → КТ2 (60)	КТ-1 (10)	Лейкоциты $2,53 \times 10^9$	Лейкоциты $3,85 \times 10^9$	27,08	2,22	38,8	Н/д
1. М; 1959	Рассеянный склероз	Двусторонняя	КТ-2 (60)	КТ-1 в стадии обратного развития (20)	Нб 109 г/л**	Нб 110 г/л**	19,78	4,44	37,3	Нет

Нб – гемоглобин, н/д – нет данных, РКТ – рентгеновская компьютерная томография, СРБ – С-реактивный белок

*Проведен только 1 сеанс экстракорпорального фотофереза

**Уровень Нб может быть связан с иными причинами

подавлять выработку противовирусных антител и дезинтегрировать адаптивный иммунитет против SARS-CoV-2. Это во многих случаях связано с ингибированием протеазной активности лизосомы, клеточного компартмента, участвующего в процессинге генных последовательностей вирусного антигена с целью его презентации в иммуногенной форме в контексте с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса CD4⁺ Т-клеткам для их активации. В результате снижается их участие в выработке В-клетками специфических антител, а также эффекторных CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Из-за высокой корреляции между тяжестью симптомов у пациентов с COVID-19 и воспалением для лечения этого заболевания были предложены противовоспалительные кортикостероиды [30]. Однако, согласно недавнему отчету, использование кортикостероидов (40 мг метилпреднизолона 1 или 2 раза в день) у 11 пациентов с COVID-19 в двух больницах Китая не снижало вирусную нагрузку и тяжесть клинической симптоматики [31]. В целом клинические данные не подтверждают целесообразность системного назначения кортикостероидов для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19. Скорее всего, их системное введение имеет негативный эффект из-за подавления адаптивной иммунной системы [32].

В свете вышесказанного наиболее эффективной терапевтической стратегией представляется разработка терапевтических средств, модулирующих воспаление без ущерба для адаптивного иммунного ответа, или использование уже имеющихся [33]. Результаты наших предварительных исследований на ограниченном количестве больных, получавших ЭКФ, убедительно показали достижение клинического эффекта уже после 1–2 процедур. У всех больных в короткий промежуток времени удалось не только приостановить прогрессирование клинической симптоматики, но и добиться выраженного регресса имеющихся нарушений, что не отмечалось при использовании других методов лечения.

Известно, что ЭКФ применяется при различных патологических состояниях в качестве наиболее эффективной иммуномодулирующей терапии. Отправной точкой для дальнейшего адекватного противовирусного ответа со стороны адаптивной иммунной системы становится именно коррекция выработки цитокинового профиля, на что мы указывали ранее [27]. В результате ЭКФ происходит сдвиг иммунного ответа, который восстанавливает дисбаланс Th1/Th2 вне зависимости от исходного соотношения между этими клетками. Выравнивание исходного дисбаланса служит следствием интерференции индуцирующих

и ингибирующих сигнальных молекул, а также хемокинов, на уровне их транскрипции, что приводит к восстановлению межклеточного взаимодействия в фазе праймирования и в эффекторной фазе. Эта концепция подтверждена нами при проведении молекулярно-генетических исследований у пациентов после трансплантации почки. При реакции отторжения аллотрансплантата почки процессы чрезмерной активации иммунной системы, также как и при COVID-19, превалируют над ингибирующими, вызывая гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. Включение в протокол лечения ЭКФ способствовало купированию реакции острого отторжения аллотрансплантата. Было определено, что это достигается благодаря снижению уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов *IL-1*, *IL-2* и *IFNG* и значительному повышению уровня экспрессии генов, которые кодируют белковые ингибирующие рецепторы: *PDL1* и *FOXP3* ($p=0,0009$ и $0,0013$ соответственно). Повышение экспрессии этих генов в конечном счете нормализует гомеостаз иммунного ответа при трансплантации органов [28, 29]. Есть все основания полагать, что и в основе лечебного действия ЭКФ при COVID-19 лежит негативная регуляция на уровне транскрипции генов, кодирующих белковые молекулы, принимающие участие в модуляции иммунного ответа.

Кроме того, известно, что при проведении ЭКФ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями происходит необратимое сшивание ДНК в ядрах опухолевых лимфоцитов, находящихся на стадии митотического деления, что приводит к апоптозу этих клеток. Пиноцитоз с последующим процессингом фрагментов апоптотических опухолевых лимфоцитов дендритными клетками переключает их активность в сторону увеличения продукции противовоспалительных цитокинов [34]. Еще один возможный механизм действия ЭКФ – улучшение распознавания вирус-специфических антигенов Т-лимфоцитами за счет активной презентации антигена активированными дендритными клетками, даже в условиях минимальной виремии [35]. Эти механизмы определяют потенциал данной технологии в терапии онкогематологических, аутоиммунных заболеваний, а также при трансплантации солидных органов и вирусных заболеваниях.

Заключение

Текущая ситуация, сложившаяся в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, – отсутствие таргетных агентов, недостаточные знания особенностей патогенеза COVID-19 и его последствий – ограничивает возможности безопасного



применения медикаментозной терапии. При этом, на наш взгляд, противовирусная терапия может быть эффективной для облегчения симптомов заболевания либо в качестве профилактической стратегии, либо на самых ранних этапах вирусной инфекции. На более поздних этапах противовирусные препараты способны существенно снизить развитие стойкого и выраженного противовирусного иммунитета, подвергая пациентов риску рецидива заболевания через реинфекцию. Аналогичный результат может быть достигнут при использовании противовоспалительных препаратов, которые подавляют как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции.

В контексте вышесказанного применение клеточного биотерапевтического метода ЭКФ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести показало его высокую

клиническую эффективность и безопасность. Данное наблюдение позволяет нам рекомендовать этот метод лечения больным с COVID-19 средней степени тяжести, находящимся в группе высокого риска тяжелого течения заболевания, с целью профилактики выраженных иммунологических нарушений и предотвращения «цитокинового шторма», а также для снижения вирусной нагрузки и сокращения сроков стационарного лечения. Учитывая первый положительный опыт применения ЭКФ на ограниченном количестве больных и основываясь только на клинической симптоматике, считаем целесообразным продолжить данную работу в рамках протокола клинических исследований со сравнительным проспективным и рандомизированным подходом, включением широкой панели иммунологических и других лабораторных исследований. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Кильдюшевский – поиск и анализ литературы, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста;

А.В. Молочков – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи; О.Р. Журавлев, К.А. Белоусов и С.Г. Захаров – ведение пациентов в стационаре, редактирование рукописи; Т.А. Митина – концепция и дизайн статьи, интерпретация клинических данных, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста; Е.А. Степанова – описание и интерпретация компьютерных томографических исследований, редактирование рукописи; Д.Ю. Семенов – утверждение финальной версии статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Kim JM, Chung YS, Jo HJ, Lee NJ, Kim MS, Woo SH, Park S, Kim JW, Kim HM, Han MG. Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(1):3–7. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.1.02.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177–9. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323(14):1406–7. Epub ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Ioannidis I, Ye F, McNally B, Willette M, Flaño E. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells. *J Virol.* 2013;87(6):3261–70. doi: 10.1128/JVI.01956-12.
- Lafferty EI, Qureshi ST, Schnare M. The role of toll-like receptors in acute and chronic lung inflammation. *J Inflamm (Lond).* 2010;7:57. doi: 10.1186/1476-9255-7-57.
- Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(12):4240–5. doi: 10.1073/pnas.0306446101.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campanoli R, Icenogle JP, Peñaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Günther S, Osterhaus AD, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science.* 2003;300(5624):1394–9. doi: 10.1126/science.1085952.
- Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong WP, Schwartz O, Subbarao K, Nabel GJ. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol.* 2004;78(11):



- 5642–50. doi: 10.1128/JVI.78.11.5642-5650.2004.
13. Wu HS, Chiu SC, Tseng TC, Lin SF, Lin JH, Hsu YH, Wang MC, Lin TL, Yang WZ, Ferng TL, Huang KH, Hsu LC, Lee LL, Yang JY, Chen HY, Su SP, Yang SY, Lin SY, Lin TH, Su IS. Serologic and molecular biologic methods for SARS-associated coronavirus infection, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2): 304–10. doi: 10.3201/eid1002.030731.
14. Nie Y, Wang G, Shi X, Zhang H, Qiu Y, He Z, Wang W, Lian G, Yin X, Du L, Ren L, Wang J, He X, Li T, Deng H, Ding M. Neutralizing antibodies in patients with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *J Infect Dis.* 2004;190(6):1119–26. doi: 10.1086/423286.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
16. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.
17. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
18. Li W, Moore MJ, Vasileva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450–4. doi: 10.1038/nature02145.
19. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
21. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
22. Sun P, Lu X, Xu C, Wang Y, Sun W, Xi J. CD-sACE2 inclusion compounds: An effective treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.25804.
23. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259–60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
24. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(3):271–6. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
25. Abassi ZA, Skorecki K, Heyman SN, Kinaneh S, Armaly Z. Covid-19 infection and mortality: a physiologist's perspective enlightening clinical features and plausible interventional strategies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;318(5):L1020–2. doi: 10.1152/ajplung.00097.2020.
26. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, Howell DC, Bottoms SE, Unger T, McNulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung*

Extracorporeal photopheresis in the treatment of the novel coronavirus disease COVID-19 (a case series)

A.V. Kildyushevsky¹ • A.V. Molochkov¹ • O.R. Zhuravlev¹ • T.A. Mitina¹ • K.A. Belousov¹ • S.G. Zakharov¹ • E.A. Stepanova¹ • D.Yu. Semenov¹

Rationale: Most people infected with SARS-CoV-2 have asymptomatic or minor clinical manifestations and recover without any aggressive therapy. However, there are patient categories in need of specific treatment and those at high risk of severe disease. Control of viremia with antiviral therapy may not be the best therapeutic strategy, since, in addition to substantial toxicity, antiviral agents can suppress the production of antiviral antibodies and disintegrate adoptive immunity against SARS-CoV-2. Due to a high correlation between the symptoms severity in patients with COVID-19 and inflammation, anti-inflammatory corticosteroids have been proposed to treat the disease. However, clinical data do not support the systemic administration of corticosteroids for the treatment of patients with severe COVID-19. Such treatment may have a negative effect due to suppression of the adoptive immune system. In this

regard, the development or use of already available of agents that modulate inflammation without compromising the adoptive immune response could be the most effective therapeutic strategy. **Aim:** To evaluate clinical efficacy and safety of the cell biotherapy technique, the extracorporeal photopheresis (ECP), in the treatment of patients with moderately severe new coronavirus disease COVID-19. **Materials and methods:** The study included four patients (three women and one man, age 42 to 60 years), with SARS-CoV-2 infection confirmed by gene amplification. All patients had CT-confirmed bilateral multisegmental viral pneumonia (grades ≥ 2 , i.e. with 25 to 60% involvement of the lungs). Prior to admission, all patients received antibiotics (azithromycin 500 mg daily and levofloxacin/amoxicillin clavulanate 500 mg BID) and antipyretics for torpid fever up to 38.5–39 °C. The outpatient treatment lasted for 8 to 14 days,

with signs of progressive respiratory failure. In addition to the moderately severe and torpid course of viral pneumonia, three patients showed hematology test abnormalities, such as hypochromic anemia, leukopenia, leukopenia/lymphopenia, and moderate thrombocytopenia. Three patients had high C-reactive protein (CRP) levels. Inpatient treatment consisted of azithromycin 500 mg daily, levofloxacin 500 mg BID, hydroxychloroquine 200 mg BID, and low molecular weight heparin (enoxaparin 0.4 ml, 4000 anti-Xa IU, s.c. BID). Despite the treatment, the patients showed signs of progressive respiratory failure, with increasing dyspnea and gradual decrease in saturation from 96% to 92%. Isolation of peripheral blood mononuclear cells was done in an intermittent blood separator “Haemonetics MCS+” (USA), with subsequent cell irradiation with an extracorporeal blood irradiator (OKUFKE 320/400-600/650-01 “Yulia”,



- Cell Mol Physiol. 2004;286(1):L156–64. doi: 10.1152/ajplung.00313.2002.
27. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Митина ТА, Мойсюк ЯГ, Молочков АВ. Экстракорпоральный фотоферез – неспецифический метод иммунотерапии аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной лимфомы кожи (обзор литературы и собственные исследования). Альманах клинической медицины. 2019;47(5):419–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-061. [Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Mitina TA, Moysyuk YaG, Molochkov AV. [Extracorporeal photopheresis as a non-specific immune therapy of autoimmune diseases and skin T-cell lymphoma (a review of the literature and own studies)]. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(5):419–34. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-061.]
28. Федулкина ВА, Кофиади ИА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Чукурина ЮЮ, Зулкарнаев АВ. Разработка метода оценки уровня экспрессии генов, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного ответа у реципиентов почечного трансплантата при проведении экстракорпоральной фотохимиотерапии. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(3):173–8. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-3-173-178. [Fedulkina VA, Kofiadi IA, Vatazin AV, Kildyushevsky AV, Chukrina YuYu, Zulkarnaev AV. [The development of technique of evaluation of genes' expression level responsible for activation and inhibition of T-cell response in recipients of renal transplant under application of extra-corporeal photochemotherapy]. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2018;63(3):173–8. Russian. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-3-173-178.]
29. Козлов ИБ, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Зулкарнаев АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП, Яздовский ВВ, Гудима ГО, Кофиади ИА. Анализ экспрессии генов иммунной системы, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного иммунного ответа, у реципиентов почечного трансплантата после ЭКФ. Иммунология. 2020;41(1):20–30. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-20-30. [Kozlov IB, Vatazin AV, Kildyushevsky AV, Zulkarnaev AV, Fedulkina VA, Faenko AP, Yazdovsky VV, Gudima GO, Kofiadi IA. [Analysis of expression of immune system genes that are responsible for activation and inhibition of T-cell immune response in renal transplant recipients after extracorporeal photochemotherapy]. Immunology. 2020;41(1):20–30. Russian. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-20-30.]
30. Mehta P, McAuley DJ, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
31. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, Chen L, Yang G, Villanueva EV. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Med J Aust. 2020;212(9):416–20. doi: 10.5694/mja2.50577.
32. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020;395(10223):473–5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
33. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. J Immunol. 2020;205(1):12–9. doi: 10.4049/jimmunol.2000413.
34. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. Transfus Apher Sci. 2002;26(3):205–16. doi: 10.1016/s1473-0502(02)00014-9.
35. O'Brien CB, McLaughlin SN, Stouch BC, inventors and assignees. Photopheresis treatment of chronic HCV infections. United States Patent Application 20040062754, A1. 2004 Apr 1.

ZAO NPKF "METOM", Russia). Ammifurin (ZAO "Pharmcenter VILAR", Russia) was used as a photosensitizer. Three patients had two ECP sessions with an interval of 24 hours, and one patient had one ECP session. **Results:** In three patients who had received two ECP sessions, there was a regression of radiographic signs of viral pneumonia from CT2 to CT1 (less than 25% of lung tissue involvement) during the next four days (96 hours). In one patient, the follow-up CT showed resolving pneumonia with less than 5% involvement of the lungs. The patients (n=3) with baseline high CRP levels showed their normalization at 4 days after two ECP sessions. At 24 hours after a single ECP session, leukocyte count and differential, as well as platelets were restored. In three patients, viral RNA tests within 2 to 4 days after ECP were negative. These results were associated with normalization of body temperature, no further progression of respiratory failure, and a reduction in hospital stay. **Conclusion:** The use of ECP in 4 patients with moderately severe SARS-CoV-2 infection has

contributed to the rapid relief of clinical symptoms, resolution of the inflammation and restoration of respiratory abnormalities in all of them. These observations allow us to consider ECP as an effective and safe method of treatment for moderately severe COVID-19 and a promising adjuvant method in the high-risk patients in order to prevent an unfavorable disease outcome.

Key words: extracorporeal photopheresis, COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia

For citation: Kildyushevsky AV, Molochkov AV, Zhuravlev OR, Mitina TA, Belousov KA, Zakharov SG, Stepanova EA, Semenov DYu. Extracorporeal photopheresis in the treatment of the novel coronavirus disease COVID-19 (a case series). Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(S1):S11–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-039.

Received 30 July 2020; revised 26 August 2020; accepted 27 August 2020; published online 9 September 2020

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Kildyushevsky, literature search and analysis, data management and discussion of the results, text writing; A.V. Molochkov, the study concept and design, text editing; O.R. Zhuravlev, K.A. Belousov and S.G. Zakharov, patient management in the hospital, text editing; T.A. Mitina, the study concept and design, interpretation of clinical data, literature search and analysis, text writing and editing; E.A. Stepanova, analysis and interpretation of computed tomography scans, text editing; D.Yu. Semenov, approval of the final version of the manuscript. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Alexander V. Kildyushevsky – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 614 86 65.
E-mail: kildushev@yandex.ru

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Deputy Director¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>. E-mail: derma@monikiweb.ru

Oleg R. Zhuravlev – Junior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2537>

Tatiana A. Mitina – MD, PhD, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>. E-mail: mi_69@inbox.ru

Kirill A. Belousov – Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9028-7671>. E-mail: kbel88@mail.ru

Sergey G. Zakharov – Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>. E-mail: hematologymoniki@mail.ru

Elena A. Stepanova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Diagnostic Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>. E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

Dmitry Yu. Semenov – MD, PhD, Professor, Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-1703>. E-mail: moniki@monikiweb.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation