

COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко

Б.С. Белов✉, ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru

Н.В. Муравьева, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Г.М. Тарасова, ORCID: 0000-0001-9933-5350, e-mail: verizubgm@gmail.com

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Заболеемость, вызванная новым коронавирусом COVID-19, расценивается мировым сообществом как чрезвычайная ситуация международного значения. Наряду с огромным социальным значением пандемия COVID-19 высветила ряд принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека. Данная проблема чрезвычайно актуальна для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), вследствие их более высокой подверженности инфекционным осложнениям. Достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций у этих больных. Показано, что для пациентов с ИВРЗ, получающих активную противоревматическую терапию, по всей вероятности, не характерен повышенный риск респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. С учетом необходимости постоянного наблюдения за больными, получающими указанную терапию, тем не менее следует избегать неоправданной «профилактической» ее отмены и тем самым повышать риск рецидива основного ИВРЗ. В статье также рассмотрены вопросы, касающиеся применения основных противоревматических препаратов при COVID-19. В настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие терапевтическую и профилактическую эффективность хлорохина или гидроксихлорохина при COVID-19. Тоцилизумаб может рассматриваться в качестве «спасательной терапии» больных острым респираторным дистресс-синдромом в рамках COVID-19, если другие методы лечения не дали результатов или недоступны. Применение барицитиниба у госпитализированных больных пневмонией в рамках COVID-19 следует рассматривать с крайней осторожностью. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований для оценки потенциальной роли барицитиниба для этих пациентов. В условиях отсутствия вакцины против COVID-19 при продолжающейся пандемии абсолютному большинству больных ИВРЗ следует настоятельно рекомендовать проведение вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции. Это связано большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у ревматологических пациентов, особенно с учетом высокой поражаемости респираторного тракта при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, тоцилизумаб, барицитиниб.

Благодарности. Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005)

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко. *Медицинский совет.* 2020;(8):135–143. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-135-143.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 and Rheumatology: so far, so close

Boris S. Belov✉, ORCID: 0000-0001-7091-2054, e-mail: belovbor@yandex.ru

Natalia V. Muravyeva, ORCID: 0000-0003-4327-6720, e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Galina M. Tarasova, ORCID: 0000-0001-9933-5350, e-mail: verizubgm@gmail.com

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The disease caused by the new coronavirus COVID-19 is considered by the world community as an emergency of international importance. Along with the huge social importance, the COVID-19 pandemic has highlighted a number of principally new clinical and fundamental problems of immunopathology of human diseases. This problem is extremely urgent for patients suffering from immune-inflammatory rheumatic diseases (IIRD) due to their higher exposure to infectious complications. Achieving and maintaining control over the activity of IIRD plays an important role in reducing the incidence of comorbid infections in these patients. It has been shown that patients with IIRD undergoing active anti-rheumatic therapy are most likely not characterized by increased risk of respiratory or other life-threatening complications within COVID-19 compared to the general population. Given the need for continued monitoring of patients receiving these therapy, unjustified “prophylactic” cancellation should nevertheless be avoided, thereby increasing the risk of relapse of major IIRD. The article also discusses the issues related to the use of basic anti-rheumatic drugs in COVID-19. Currently there is no evidence to support the therapeutic and prophylactic efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19. Tocilizumab can be considered as “lifesaving therapy” for patients with acute respiratory distress syndrome in COVID-19, if other treatments

have failed or are unavailable. The use of baricitinib in hospitalized pneumonia patients as part of COVID-19 should be considered with extreme caution. The need for further research to assess the potential role of baricitinib for these patients is highlighted. In the absence of a COVID-19 vaccine in a continuing pandemic, vaccination against influenza and pneumococcal infection should be strongly recommended to the absolute majority of patients with IIRD. This is associated with a high risk of fatal respiratory infection in rheumatological patients, especially given the high respiratory tract involvement in COVID-19.

Keywords: COVID-19, immune inflammatory rheumatic diseases, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, hydroxychloroquine, tocilizumab, baricitinib

Acknowledgments. This publication was prepared as part of the research work on "Comorbid Infections in Rheumatic Diseases and Safety Problems of Anti-Rheumatic Therapy" (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005)

For citation: Belov B.S., Muravyeva N.V., Tarasova G.M. COVID-19 and rheumatology: so far, so close. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):135–143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-135-143.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В конце декабря 2019 г. ВОЗ получила информацию от органов здравоохранения КНР о вспышке новой коронавирусной инфекции, возникшей в г. Ухане (провинция Хубэй), возбудитель которой получил временное название 2019-CoV. 11 февраля 2020 г. ВОЗ предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, COVID-19 (Coronavirus disease-19). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Для данной инфекции было характерным поразительно быстрое и весьма масштабное распространение по всему миру. 30.01.2020 ВОЗ объявила болезнь, ныне называемую COVID-19, чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11.03.2020 – пандемией. Эпидемиологическая картина по состоянию на третью декаду мая 2020 г. была следующей: в мире насчитывалось 215 стран, в которых зарегистрировано около 5 млн случаев заболевания, в том числе более 327 тыс. верифицированных летальных исходов.

Наряду с огромным социальным значением, пандемия COVID-19 высветила ряд принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека [1]. В частности, чрезвычайно важно определение взаимосвязей между COVID-19 и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). У ревматологических пациентов частота инфекционных заболеваний повышена из-за нарушения иммунного статуса вследствие как самих ИВРЗ, так и применения препаратов с иммуносупрессивным действием, в связи с чем COVID-19 может представлять особую опасность для этих больных. Кроме того, накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало теоретические предпосылки для «репозиционирования» (drug repurposing) [2] некоторых противоревматических препаратов с целью их применения в терапии данной инфекции и ее осложнений.

В настоящей статье будет представлена информация о рисках вирусных инфекций у больных ИВРЗ с акцентом на последние данные, полученные в период указанной

пандемии, а также рассмотрены вопросы, касающиеся применения основных противоревматических препаратов при COVID-19.

ИНФЕКЦИЯ COVID-19

Коронавирус SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-вирусом длиной около 30 000 нуклеотидов и принадлежит к семейству *Coronaviridae*. Как и некоторые представители этого семейства (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV), данный возбудитель отнесен ко второй группе патогенности. Он содержит 14 открытых рамок считывания, кодирующих 27 белков, и имеет генетическую последовательность, по меньшей мере на 79% сходную с таковой SARS-CoV [3].

Результаты структурного моделирования показали, что у рецептор-связывающего S-белка вируса имеется достаточно высокая аффинность к ангиотензин-превращающему ферменту-2 (АПФ-2) с возможным его использованием как «точки входа» в клетку [4]. Данная аффинность у вируса SARS-CoV-2 в 10–20 раз превышает таковую у SARS-CoV, что объясняет более высокую контагиозность первого. Попадая в кровоток через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева, вирус SARS-CoV-2 в последующем поражает целевые органы – легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют АПФ-2. Основной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких, обширное поражение которых обуславливает тяжесть течения болезни [5]. При этом связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к избыточному накоплению ангиотензина II типа, что играет существенную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита.

Важнейшую патогенетическую роль в развитии COVID-19-ассоциированного нередко жизнеугрожающего поражения внутренних органов играет феномен «цитокинового шторма», который заключается в неконтролируемой гиперпродукции разнообразных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -7, -8, -9, -10, -17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего

фактора, фактора некроза опухоли- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и т.д., а также хемокинов (CCL-1, -3, -5, -8 и др.), развивающейся в ответ на вирусную инфекцию. Впоследствии происходит системная активация клеток воспалительного ответа, сопровождающаяся прогрессирующим нарастанием продукции цитокинов с дальнейшим формированием «порочного круга». Данный процесс наблюдается при наиболее тяжелых формах COVID-19 [6]. Клиническая картина «цитокинового шторма», вызванного вирусной инфекцией, напоминает таковую при вторичном лимфогистиоцитарном синдроме взрослых, синдроме активации макрофагов (встречающемся в ревматологии в виде осложнения у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, болезнью Стилла взрослых, системной красной волчанкой и др.) и синдроме высвобождения цитокинов при CAR-T-клеточной терапии в онкологии. К основным клинико-лабораторным признакам указанных состояний относят интермиттирующую лихорадку, поражение легких (включая SARS), наблюдаемое в 50% случаев, цитопению и гиперферритинемию [7]. Как указывают китайские авторы, рост концентрации таких биомаркеров «цитокинового шторма», как ИЛ-6, ферритин и D-димер, ассоциировался с тяжестью COVID-19-инфекции и вероятностью летального исхода [8, 9]. Таким образом, феномен «цитокинового шторма» как важнейшее звено патогенеза COVID-19 является одной из фармакотерапевтических «мишеней» у этих пациентов.

РИСК ИНФЕКЦИИ ПРИ ИВРЗ

Как отмечалось, повышенный риск инфекции у больных ИВРЗ, по сравнению с общей популяцией, является отражением иммунопатологических нарушений, присущих всем этим заболеваниям, и имеет четкую ассоциацию со степенью активности процесса. По данным регистра Североамериканского консорциума исследователей в области ревматологии (CORRONA), нарастание индекса DAS-28 на 0,6 ед. влекло за собой повышение частоты амбулаторных инфекций на 4% ($p = 0,01$), серьезных инфекций, требовавших госпитализации, – на 25% ($p = 0,03$) [10]. Как показало исследование, выполненное в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных ревматоидным артритом (РА) факторами риска развития пневмонии были высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов ОШ 15,5, $p < 0,001$) и отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов – БПВП (ОШ 5,6, $p < 0,001$). При сочетании обоих факторов риск развития пневмонии повышался до 19,3. К факторам риска развития пневмонии у больных СКВ были отнесены высокая активность воспалительного процесса (ОШ 11,6; $p < 0,001$) и отсутствие лечения цитотоксиками (ОШ 10,5; $p < 0,001$). Сочетание обоих факторов приводило к 4-кратному увеличению риска развития пневмонии (ОШ 48,0; $p < 0,001$) [11]. Следовательно, достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций у этих пациентов.

АНТИРЕВМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИВРЗ В РАМКАХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В настоящее время нет четких данных, позволяющих говорить о значимом риске специфических осложнений при использовании ибупрофена и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при инфекции COVID-19. Прием этих препаратов в низких дозах и в течение короткого времени достаточно безопасен. Однако, назначая НПВП больным с острыми респираторными вирусными инфекциями, врачу следует иметь в виду возможность развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярной системы и почек, особенно у пожилых больных с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить и о свойствах НПВП и парацетамола маскировать один из главных симптомов COVID-19 – лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику этой болезни [12].

Глюкокортикоиды (ГК) играют ключевую роль в лечении ИВРЗ более 70 лет. Тем не менее этим препаратам свойственен широкий спектр нежелательных явлений, включая тяжелые инфекции, и высокий риск развития сопутствующих заболеваний (в частности, сахарного диабета), дополнительно повышающих вероятность инфицирования [13]. В результате применения ГК при вирусных инфекциях дыхательных путей возможно, во-первых, развитие ингибции иммунного ответа и снижение клиренса возбудителя, во-вторых, подавление воспалительной реакции макроорганизма – основной причины поражения легких и развития SARS. Однако в метаанализе от 2019 г., включавшем 10 наблюдательных исследований, выполненных в периоды эпидемий гриппа, авторы отмечают нарастающую летальность (ОР 1,75, $p = 0,0002$), увеличение частоты вторичной бактериальной или грибковой инфекции (ОР 2,0, $p = 0,04$), а также большую продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии (ОР 2,1, $p = 0,0001$) среди больных, получавших ГК [14]. Как указывается во временном руководстве ВОЗ, применение ГК не рекомендовано у больных с COVID-19 при отсутствии других причин¹. Тем не менее, по мнению экспертов международных и национальных научных ревматологических организаций, включая Ассоциацию ревматологов России, больным ИВРЗ, получающим ГК в связи с основным заболеванием, в период пандемии COVID-19 рекомендуется лечение не прерывать, но по возможности максимально снизить дозу препарата [15].

Во многих исследованиях продемонстрировано нарастание частоты инфекций верхних и нижних дыхательных путей на фоне приема БПВП и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с ИВРЗ. Так, в работе итальянских авторов заболеваемость гриппом среди больных РА, псориатическим артритом и спондилоартритами, получавших ГИБП, составила 17%, что в 1,75 раза превышало популяционные данные [16].

¹ World Health Organization. Clinical Management of COVID-2019. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

В аналогичном по дизайну голландском исследовании назначение ингибиторов ФНО- α повышало вероятность развития гриппа у больных РА в 2,4 раза [17]. Однако на основании опубликованной на сегодняшний день информации о новой (SARS-CoV-2) и предыдущих (SARS-CoV, MERS) вспышках, вызванных коронавирусами, отсутствуют убедительные доказательства того, что пациенты с ИБПЗ подвергаются повышенному риску развития указанных инфекций по сравнению с другими нозологиями.

В ретроспективном общенациональном исследовании российские авторы оценили распространенность ИБПЗ среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии 902 пациентов с пневмонией SARS-CoV-2, которым требовалась респираторная поддержка. Различные ИБПЗ, включая РА, системную склеродермию, псориатический артрит, СКВ и анкилозирующий спондилит, были выявлены у 10 (1,1%) больных. Таким образом, частота ИБПЗ в когорте указанных пациентов не превышала таковую в популяции (1–2%) [18].

Итальянскими исследователями опубликованы результаты опроса 320 больных (женщины – 68%, мужчины – 32%, средний возраст 55 ± 14 лет), проживающих в провинции Ломбардия – регионе на севере Италии с самой высокой заболеваемостью COVID-19. РА страдали 57% больных, спондилоартритами – 43%, терапию ингибиторами ФНО- α получали 52%, другие ГИБП – 40%, таргетные БПВП (тБПВП) – 8%. В указанной группе отмечено четыре случая COVID-19, верифицированных при исследовании мазка из зева. Еще у четырех пациентов наблюдалась клиническая симптоматика, схожая с COVID-19. Пять больных имели контакты с заболевшими COVID-19, но все они оставались бессимптомными в течение 2-недельного периода наблюдения. Больным с клиническими и/или лабораторными признаками COVID-19 временно отменяли прием ГИБП или тБПВП и назначали по меньшей мере один курс антибиотикотерапии. Тяжелых респираторных осложнений, рецидивов ИБПЗ и летальных исходов не наблюдали ни в одном случае. Помимо этого, из 700 больных, госпитализированных в региональный медицинский центр с тяжелой формой COVID-19, ни в одном случае не было фактов применения тБПВП или ГИБП. Авторы полагают, что для больных с хроническим артритом, находящихся на лечении тБПВП или ГИБП, по всей вероятности, не характерен повышенный риск респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. С учетом необходимости постоянного наблюдения за больными, получающими указанную терапию, тем не менее следует избегать неоправданной «профилактической» ее отмены и тем самым повышать риск рецидива основного ИБПЗ [19].

По данным A. Tomelleri et al., фоновая терапевтическая иммуносупрессия у больных васкулитами с поражением крупных сосудов не оказывала значимого негативного влияния на течение COVID-19. Следовательно, необходимость приостановления иммуносупрессивной терапии у этих пациентов в период пандемии COVID-19 отсутствует [20].

G. Emmi et al. опросили 458 пациентов (74% женщин, 26% мужчин, средний возраст 56 лет) с ИБПЗ, проживающих в итальянской провинции Тоскана. Среди этих больных 56% получали ГК, 44% – БПВП, из которых 23% – ГК, 5% – колхицин, 41% – ГИБП (из которых 9% – тоцилизумаб ТЦЗ). 13 пациентов сообщили о симптомах, свидетельствующих о SARS-CoV-2-инфекции. Из них у семи был выполнен мазок из носоглотки, и только у одного был положительный результат, у этого же пациента развились тяжелые осложнения SARS-CoV-2.

Таким образом, в исследуемой группе распространенность инфекции SARS-CoV-2 составила 0,22% (0,01–1,21%), что сопоставимо с показателем, наблюдаемым в общей популяции Тосканы [0,20% (0,20–0,21%), $p = 0,597$]. Авторы делают вывод, что пациенты с системными аутоиммунными заболеваниями, по-видимому, не имеют повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению с общей популяцией [21].

АНТИРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Высокая летальность, обусловленная развитием тяжелой полиорганной недостаточности (в первую очередь поражением легких) в рамках COVID-19, послужила поводом для интенсификации исследований эффективности препаратов, назначаемых при других заболеваниях. При этом несомненный интерес представляют широко применяемые в ревматологии противовоспалительные препараты, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19.

Хлорохин и гидроксихлорохин

Синтетические производные хинина – хлорохин (ХЛ) и гидроксихлорохин (ГХ) были внедрены в практику для лечения малярии. Сегодня эти препараты активно используются в терапии ИБПЗ с учетом их иммуномодулирующих свойств. О противовирусном действии ХЛ известно с конца 1960-х гг. В работах *in vitro* применяемый в клинически допустимых концентрациях ХЛ повышал pH эндосом (что препятствует выходу вируса из них внутрь клетки), ингибировал активность толл-подобных рецепторов и ограничивал гликозилирование клеточного рецептора АПФ2 [22–24]. Кроме того, в присутствии ХЛ (или его более активного производного ГХ) S-белок SARS-CoV-2 терял способность связываться с поверхностными ганглиозидами клеток хозяина [25]. Предположительно обусловленное указанными механизмами противовирусное действие препарата послужило обоснованием для его включения в исследования, выполненные и выполняемые сегодня в ряде стран по различным протоколам, в т.ч. в сочетании с противовирусными средствами, на начальной и последующих стадиях COVID-19. В соответствии с полученными предварительными результатами ХЛ оказывал положительное влияние на клиническую и рентгенологическую симптоматику пневмонии, что сопровождалось сокращением длительности пребывания больного в стационаре [26, 27]. В исследованиях *in vitro* на фармако-

кинетических моделях было показано превосходство ГХ над ХЛ более чем в 3 раза. Прием ГХ в стартовой нагрузочной дозе 400 мг дважды в сутки, затем 200 мг дважды в сутки в течение 4 дней предложен как вариант лечения COVID-19 [28].

В то же время итальянские, американские и британские авторы приводят ряд обоснованных возражений по данному вопросу, указывая на необходимость проведения качественных и масштабных РКИ [29–31]. В частности, по-прежнему существует неопределенность в отношении оптимального режима дозирования, быстро обеспечивающего адекватные целевые терапевтические концентрации ГХ, который, как известно, имеет длительный период полувыведения, широкое распространение в крови и тканях, а также медленное (обычно в течение 6 недель) достижение устойчивых концентраций с широкой индивидуальной вариабельностью [32]. Поэтому «...даже в эти трудные и неотложные времена пандемии строгие, правильно и хорошо проведенные рандомизированные контролируемые исследования ГХ будут единственным средством для того, чтобы найти надежные ответы на вопросы, касающиеся оптимального лечения SARS-CoV-2» [33].

22.05.2020 на сайте журнала Lancet американскими учеными были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению применения ХЛ и ГХ в лечении пациентов с COVID-19. В работе были использованы сведения о 96 тыс. пациентов с подтвержденным диагнозом «COVID-19» из 671 госпиталя на шести континентах. 14,9 тыс. пациентов были разделены на четыре группы лечения – ХЛ, ХЛ + макролиды, ГХ и ГХ + макролиды. Все эти пациенты были включены в исследуемые группы в течение 48 ч после постановки диагноза. Контрольная группа составила 81,1 тыс. человек. Среди пациентов, принимавших только ГХ, госпитальная летальность была на уровне 18%, ГХ + макролид – 23,8%, ХЛ – 16,4%, ХЛ + макролиды – 22,2%, в контрольной группе – 9,3%. Частота желудочковых аритмий, развившихся de novo, в указанных группах составила 6,1, 8,1, 4,3, 6,5 и 0,3% соответственно. Авторы отмечают, что «...наши результаты свидетельствуют не только об отсутствии терапевтической пользы, но и о потенциальном вреде при применении схем лечения с ГХ или ХЛ (с макролидом или без него) у госпитализированных пациентов с COVID-19» [34].

Учитывая относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость ГХ при длительном применении, в частности при ИВРЗ, активно обсуждается идея его применения как средства профилактики COVID-19. В то же время A. Mathian et al. сообщили о 17 пациентах с СКВ, заболевших COVID-19, несмотря на длительный (медиана 7,5 лет) прием ГХ. При этом вирусная пневмония была диагностирована у 13 (76%) больных с осложнениями в виде дыхательной недостаточности у 11 (65%) и острого респираторного дистресс-синдрома у 5 (29%). Авторами сделан вывод об отсутствии профилактического эффекта ГХ в отношении COVID-19 у больных СКВ [35]. По данным M. König et al., среди 80 больных СКВ и COVID-19 до заражения данной инфекцией 64% принимали аминохинолиновые препараты (ГХ или ХЛ). При этом частота госпитали-

зации по поводу COVID-19 не отличалась между больными, использовавшими один из указанных препаратов, и лицами, не принимавшими их (55 и 57% соответственно) [36].

Таким образом, «...в настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие профилактическую эффективность ХЛ или ГХ при COVID-19. Учитывая возможные проблемы, связанные с безопасностью, и вероятность появления ложного чувства защищенности, эффективность профилактики COVID-19 с помощью ХЛ или ГХ должна быть тщательно оценена как в наблюдательных исследованиях, так и в высококачественных РКИ» [37].

Ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6

Как уже упоминалось, SARS-Cov-2, являющийся одним из наиболее тяжелых вариантов течения COVID-19, развивается вследствие массивного высвобождения провоспалительных цитокинов, вызванного реакцией иммунной системы на вирусную репликацию. При этом ключевую роль в формировании «гипервоспалительного статуса» играют ИЛ-1 и ИЛ-6, что делает целесообразным использование ингибиторов данных цитокинов в фармакотерапии SARS-Cov-2. Так, применение рекомбинантного растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 – анакинры в ходе РКИ III фазы при тяжелом сепсисе привело к значительному улучшению выживаемости среди пациентов с признаками синдрома активации макрофагов при отсутствии каких-либо тяжелых нежелательных реакций [38]. A. Aouba et al. сообщили об применении анакинры у 9 больных с умеренной и тяжелой пневмонией в рамках COVID-19 с хорошей клинической эффективностью и переносимостью [39].

В небольшом ретроспективном исследовании, включавшем 21 больного с тяжелым SARS-CoV-2, после применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ 6 – тоцилизумаба (ТЦЗ) в однократной дозе 400 мг наблюдалась нормализация температуры тела, уровня СРБ и числа лимфоцитов, положительная динамика при компьютерной томографии органов грудной клетки и снижение потребности в кислородотерапии [40]. В настоящее время в разных странах (КНР, Италия, Испания, США и др.) проводится несколько РКИ по изучению эффективности ТЦЗ и сарилумаба у больных с пневмонией, сопровождающейся ранней дыхательной недостаточностью и повышением ИЛ-6 в рамках COVID-19². Кроме этого, Минздравом Российской Федерации одобрено проведение РКИ по изучению эффективности и безопасности олокизумаба (ингибитора ИЛ-6) и RPH-104 (ингибитора ИЛ-1) для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19³.

² Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 (TA-COS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>; Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) (TOCIVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>; Tocilizumab to Prevent Clinical Decompensation in Hospitalized, Non-critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonitis (COVIDOSE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331795>; Efficacy of subcutaneous sarilumab in hospitalised patients with moderate-severe COVID-19 infection (SARCOVID). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357808>.

³ Study of the Efficacy and Safety of a Single Administration of Olokizumab and RPH-104 With Standard Therapy in Patients With Severe Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection (COVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>.

P. Toniati et al. приводят результаты применения ТЦЗ у 100 пациентов, последовательно госпитализированных в университетскую клинику г. Брешиа (Италия) с верифицированной COVID-19-пневмонией и SARS-CoV-2, требующим респираторной поддержки. ТЦЗ вводили в дозе 8 мг/кг дважды с 12-часовым интервалом. На 10-е сутки пребывания в стационаре положительная динамика наблюдалась в 77% случаев, ухудшение – в 23%, из которых 20% закончились летально. Зарегистрировано три случая тяжелых нежелательных лекарственных реакций, включавших септический шок – 2 (оба закончились летально) и перфорацию желудочно-кишечного тракта – 1 (потребовалась экстренная операция). По мнению авторов, эффективность ТЦЗ должна быть подтверждена в крупных РКИ. Однако полученные данные заслуживают несомненного «...внимания со стороны коллег, занимающихся тяжелой пневмонией с дыхательной недостаточностью в рамках COVID-19. Своевременное выявление гипервоспалительного статуса и его лечение могут быть решающими факторами в прерывании каскада, приводящего к необратимому повреждению легких и смерти. В этих обстоятельствах ТЦЗ может рассматриваться в качестве спасательной терапии, если другие методы лечения не дали результатов или недоступны» [41].

Барицитиниб

SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. В регулировании указанного процесса принимают непосредственное участие Numb-ассоциированные киназы – AP-2-ассоциированная протеинкиназа (AAK1) и циклин-G-ассоциированная киназа (GAK) [42]. Ингибирование AAK1 может прервать как проникновение вируса в клетку, так и внутриклеточную сборку вирусных частиц [43]. Показано, что высокой аффинностью обладают шесть ингибиторов AAK1, к которым относятся применяемые в онкологии эрлотиниб, сунитиниб, руколитиниб и федратиниб. Данные препараты адекватно подавляют инфицирование клеток вирусами Денге, Эбола и респираторно-синцитиальными вирусами [44], но только в токсичных для макроорганизма дозах. В то же время ингибитор янус-киназ 1/2 типов барицитиниб (БАРИ) эффективно блокирует активность AAK1 и GAK при назначении препарата в терапевтических дозах (в частности, для больных РА), т.е. 2–4 мг/сут [45]. Однако блокада сигнального пути JAK/STAT приводит к торможению интерферон-опосредованного противовирусного ответа, что потенциально может способствовать развитию SARS-CoV-2-инфекции. Более того, полагают, что указанный механизм связан с повышенным риском развития герпес-вирусных инфекций, частота которых в отделениях интенсивной терапии достигает 10% при внебольничной пневмонии и 5% – при вентилятор-ассоциированной пневмонии [46]. Как ожидается, частота последних может нарастать у больных с нарушенным иммунитетом при лечении ингибиторами янус-киназ. К тому же необходимо иметь в виду, что течение COVID-19 осложняется вторичной инфекцией в 50% случаев [47]. В литературе имеется одно сообщение об успешном

применении БАРИ в дозе 4 мг/сут в течение 2 недель в сочетании с противовирусной терапией (лопинавир/ритонавир) у госпитализированных больных с пневмонией средней степени тяжести в рамках COVID-19 [48]. Однако другие авторы полагают, что применение БАРИ у указанных пациентов следует рассматривать с крайней осторожностью. На сегодняшний день БАРИ не может рассматриваться в качестве идеального препарата выбора для лечения COVID-19 [49]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли препарата в терапии пневмонии тяжелого течения в рамках COVID-19 [50].

ВАКЦИНАЦИЯ

Решить все проблемы, связанные с инфекциями в различных областях медицины, только с помощью антиинфекционных препаратов невозможно. Наиболее эффективным и экономичным средством профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями является иммунизация. В настоящее время более 40 фармацевтических компаний и академических учреждений во всем мире начали работу по созданию вакцины против COVID-19 [51]. Однако после разработки вакцины необходимо проведение клинических исследований с целью оценки ее безопасности, иммуногенности и эффективности, что требует достаточно длительного периода времени. По мнению экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 абсолютному большинству больных ИБПЗ следует настоятельно рекомендовать проведение вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции⁴. Это связано большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у ревматологических пациентов, особенно с учетом высокой поражаемости респираторного тракта при COVID-19. Иммуногенность и безопасность упомянутых вакцин доказаны в ходе многочисленных исследований при различных ИБПЗ [52].

Вышеуказанная точка зрения находится в полном соответствии с позицией ВОЗ, опубликовавшей 20.03.2020 руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе. Одним из основополагающих принципов, изложенных в данном руководстве, является приоритизация иммунизации восприимчивых групп населения вакцинами против пневмококковой инфекции и сезонного гриппа⁵. Кроме того, в совместном заявлении ВОЗ и ЮНИСЕФ от 20.04.2020 было подчеркнуто, что во время пандемии COVID-19 крайне важно сохранить услуги плановой иммунизации⁶.

⁴ EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. Available at: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm.

⁵ Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance-OLD/coronavirus-disease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe-OLD/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-20-march-2020>.

⁶ Совместное заявление ВОЗ и ЮНИСЕФ – Во время пандемии COVID-19 крайне важно сохранить услуги плановой иммунизации. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/statements/2020/who-unicef-joint-statement-maintaining-routine-immunization-services-vital-during-the-covid-19-pandemic>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 представляет собой не только чрезвычайную ситуацию в мировом здравоохранении, но и важнейший фактор глобально-исторических процессов. Данная проблема чрезвычайно актуальна для больных ИВРЗ с учетом более высокой подверженности последних инфекционным осложнениям. По мнению академика

РАН Е.Л. Насонова, уникальные знания, накопленные в ревматологии в отношении иммунопатологии ИВРЗ и их фармакотерапии, будут востребованы современной медицинской наукой для борьбы с серьезным вызовом человечеству – пандемией COVID-19 [1].



Поступила / Received 10.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2020

Принята в печать / Accepted 28.05.2020

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.
2. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0.
3. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
4. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020;2020.01.26.919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
7. Seguin A., Galicier L., Boutboul D., Lemiale V., Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294–1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
8. Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *MedRxiv*. 2020;03.01.20029769. doi: 10.1101/2020.03.01.20029769.
9. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;2020:10.1002/jmv.25770. doi: 10.1002/jmv.25770.
10. Au K., Reed G., Curtis J.R., Kremer J.M., Greenberg J.D., Strand V., Furst D.E. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785–791. doi: 10.1136/ard.2010.128637.
11. Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М. Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2018;12(1):47–54. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-47-54.
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лиля А.М. Вызывают ли НПВП специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2). Режим доступа: https://rheumatolog.su/media/media/2020/04/03/npr_2020_2.pdf.
13. Schenfeld J., Iles J., Trivedi M., Accortt N.A. Dose relationship between oral glucocorticoids and tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalized infectious events among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(7):1075–1082. doi: 10.1007/s00296-017-3679-4.
14. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Liang B.M., Liang Z.A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
15. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуно-воспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Режим доступа: https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezni_i_rz_poslednyaya_versiya_0.pdf.
16. Bello S.L., Serafino L., Bonali C., Terlizzi N., Fanizza C., Anechino C., Lapaldula G. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo*. 2012;64(5):299–306. doi: 10.4081/reumatismo.2012.299.
17. Dirven L., Huizinga T.W., Allaart C.F. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):359–365. doi: 10.3109/03009742.2012.670729.
18. Moiseev S., Avdeev S., Brovko M., Yavorovskiy A., Novikov P.I., Umbetova K. et al. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217676.
19. Monti S., Balduzzi S., Delvino P., Bellis E., Quadrelli V.S., Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667–668. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424.
20. Tomelleri A., Sartorelli S., Campochiaro C., Baldissera E.M., Dagna L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis*. 2020;2020:annrheumdis-2020-217600. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600.
21. Emmi G., Bettiol A., Mattioli I., Silvestri E., Di Scala G., Urban M.L. et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;2020:102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575.
22. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viral J*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
23. Devaux C.A., Rolain J.-M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Ag*. 2020;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
24. Savarino A., Trani L.D., Donatelli I., Cauda R., Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):67–69. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9.
25. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
26. Chen Z., Hu J., Zhang Z., Jiang S., Han S., Yan D. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
27. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
28. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;2020:ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
29. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279–283. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005.
30. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432.
31. Graef E.R., Liew J.W., Putman M.S., Simard J.F., Sirotich E., Berenbaum F. et al. *Festina lente*: hydroxychloroquine, COVID-19 and the role of the rheumatologist. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):734–736. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217480.
32. Perinel S., Launay M., Botelho-Nevers É., Diconne E., Louf-Durier A., Lachand R. et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394.
33. Monti S., Montecucco C. Can hydroxychloroquine protect patients with rheumatic diseases from COVID-19? Response to: 'Does hydroxychloroquine prevent the transmission of COVID-19?' by Heldwein and Calado and 'SLE, hydroxychloroquine and no SLE patients with COVID-19: a comment' by Joob and Wiwanitkit. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217524.
34. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
35. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumer M., Cohen-Aubart F., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):837–839. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566.
36. König M.F., Kim A.H., Scheetz M.H., Graef E.G., Liew J.W., Simard J. et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does

- not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217690. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217690.
37. Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020;23(5):613–619. doi: 10.1111/1756-185X.13842.
 38. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A. et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
 39. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., Verdon R., Bergot E., Martin-Silva N., Justet A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217706. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
 40. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 41. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyper-inflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
 42. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 43. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
 44. Bekerman E., Neveu G., Shulla A., Brannan J., Pu S.-Y., Wang S. et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1338–1352. doi: 10.1172/JCI89857.
 45. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A., Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30–e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
 46. Kelesidis T., Mastoris I., Metsini A., Tsiodras S. How to approach and treat viral infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:321. doi: 10.1186/1471-2334-14-321.
 47. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 48. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Strobboni P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30228-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
 49. Praveen D., Puvvada R.C., Aanandhi M. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.
 50. Favalli E.G., Biggioggero M., Maioli G., Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30262-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0.
 51. Zhang J., Zeng H., Gu J., Li H., Zheng L., Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):E153. doi: 10.3390/vaccines8020153.
 52. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.

References

1. Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.
2. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0.
3. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
4. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020;2020.01.26.919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
7. Seguin A., Galicier L., Boutboul D., Lemiale V., Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294–1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
8. Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *MedRxiv*. 2020;03.01.20029769. doi: 10.1101/2020.03.01.20029769.
9. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;2020.10.1002/jmv.25770. doi: 10.1002/jmv.25770.
10. Au K., Reed G., Curtis J.R., Kremer J.M., Greenberg J.D., Strand V., Furst D.E. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785–791. doi: 10.1136/ard.2010.128637.
11. Belov B.S., Bukhanova D.V., Tarasova G.M. Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):47–54. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-47-54.
12. Karateev A.E., Nasonov E.L., Lila A.M. Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2). (In Russ.) Available at: https://rheumatolog.su/media/media/2020/04/03/npr_2020_2.pdf.
13. Schenfeld J., Iles J., Trivedi M., Accortt N.A. Dose relationship between oral glucocorticoids and tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalized infectious events among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(7):1075–1082. doi: 10.1007/s00296-017-3679-4.
14. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Liang B.M., Liang Z.A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
15. Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V. et al. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and immune (autoimmune) rheumatic diseases. Project of recommendations of the All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia"*. (In Russ.) Available at: https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezni_i_rz_poslednyaya_versiya_0.pdf.
16. Bello S.L., Serafino L., Bonali C., Terlizzi N., Fanizza C., Anechino C., Lapaldula G. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Rheumatismo*. 2012;64(5):299–306. doi: 10.4081/reumatismo.2012.299.
17. Dirven L., Huizinga T.W., Allaart C.F. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):359–365. doi: 10.3109/03009742.2012.670729.
18. Moiseev S., Avdeev S., Brovko M., Yavorovskiy A., Novikov P.I., Umbetova K. et al. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217676.
19. Monti S., Balduzzi S., Delvino P., Bellis E., Quadrelli V.S., Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667–668. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424.
20. Tomelleri A., Sartorelli S., Campochiaro C., Baldissera E.M., Dagna L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis*. 2020;2020.annrheumdis-2020-217600. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600.
21. Emmi G., Bettiol A., Silvestri E., Di Scala G., Urban M.L. et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;2020.102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575.
22. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viral J*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
23. Devaux C.A., Rolain J.-M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Ag*. 2020;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
24. Savarino A., Trani L.D., Donatelli I., Cauda R., Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(2):67–69. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9.
25. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.

26. Chen Z., Hu J., Zhang Z., Jiang S., Han S., Yan D. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
27. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
28. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;2020:ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
29. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279–283. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005.
30. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432.
31. Graef E.R., Liew J.W., Putnam M.S., Simard J.F., Sirotich E., Berenbaum F. et al. *Festina lente*: hydroxychloroquine, COVID-19 and the role of the rheumatologist. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):734–736. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217480.
32. Perinel S., Launay M., Botelho-Nevers E., Diconne E., Louf-Durier A., Lachand R. et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394.
33. Monti S., Montecucco C. Can hydroxychloroquine protect patients with rheumatic diseases from COVID-19? Response to: 'Does hydroxychloroquine prevent the transmission of COVID-19?' by Heldwein and Calado and 'SLE, hydroxychloroquine and no SLE patients with COVID-19: a comment' by Joob and Wiwanitkit. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217524.
34. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
35. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumer M., Cohen-Aubart F., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):837–839. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566.
36. König M.F., Kim A.H., Scheetz M.H., Graef E.G., Liew J.W., Simard J. et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217690. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217690.
37. Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020;23(5):613–619. doi: 10.1111/1756-185X.13842.
38. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A. et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
39. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., Verdon R., Bergot E., Martin-Silva N., Justet A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217706. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
40. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
41. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyper-inflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
42. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
43. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
44. Bekerman E., Neveu G., Shulla A., Brannan J., Pu S.-Y., Wang S. et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1338–1352. doi: 10.1172/JCI89857.
45. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A., Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30–e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
46. Kelesidis T., Mastoridis I., Metsini A., Tsioudas S. How to approach and treat viral infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:321. doi: 10.1186/1471-2334-14-321.
47. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
48. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Strobboni P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30228-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
49. Praveen D., Puvvada R.C., Aanandhi M. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.
50. Favalli E.G., Biggioggero M., Maioli G., Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30262-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0.
51. Zhang J., Zeng H., Gu J., Li H., Zheng S., Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):E153. doi: 10.3390/vaccines8020153.
52. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.

Информация об авторах:

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: belovbor@yandex.ru

Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Тарасова Галина Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: verizubgm@gmail.com

Information about the authors:

Boris S. Belov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: belovbor@yandex.ru

Natalia V. Muravyeva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: n-muravjeva@mail.ru

Galina M. Tarasova, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: verizubgm@gmail.com