

COVID-19: новый вызов ревматологам

Белов Б.С., Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В настоящее время инфекция, вызванная новым коронавирусом — COVID-19, рассматривается мировым сообществом как чрезвычайная ситуация глобального значения. Особенно обеспокоены этой проблемой ревматологи, поскольку пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) имеют повышенный риск развития инфекционных заболеваний и получают лечение препаратами, оказывающими иммуносупрессивное действие. Применение базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов увеличивает частоту серьезных инфекций, но недостаточный контроль активности ИВРЗ (или его отсутствие) является еще большим фактором риска инфекционных осложнений. Кроме того, в современных условиях существенно возрастает роль вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, поскольку у больных с ИВРЗ риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок, что весьма актуально в условиях текущей пандемии COVID-19.

В статье представлены современные данные о частоте вирусных инфекций у больных с ИВРЗ, а также рассмотрены возможности применения противоревматических препаратов в терапии COVID-19.

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Каратеев АЕ. COVID-19: новый вызов ревматологам. Современная ревматология. 2020;14(2):110–116.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116

COVID-19: the new challenge for rheumatologists

Belov B.S., Karateev A.E.

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

Currently, the infection caused by the new coronavirus COVID-19 is considered by the global community as an emergency of international concern. Rheumatologists are particularly concerned about this problem, since patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) are at higher risk for infectious diseases and receive immunosuppressive treatment. The use of disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents increases the incidence of serious infections, but insufficient/no monitoring of IMIRD activity is an even greater risk factor for infectious complications. In addition, the role of vaccination mainly against influenza and pneumococcal infection is substantially increasing in modern conditions, since the risk of death from respiratory tract infections is quite high in patients with IMIRDs, which is very important in the context of the current COVID-19 pandemic.

The paper presents an update on the incidence of viral infections in patients with IMIRDs and also discusses whether antirheumatic drugs can be used to treat COVID-19.

Keywords: COVID-19; immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; hydroxychloroquine; tocilizumab; baricitinib.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Karateev AE. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):110–116. **DOI:** 10/14412/1996-7012-2020-2-110-116

В декабре 2019 г. в г. Ухане (провинция Хубэй, КНР) была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название 2019-CoV. 11.02.2020 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). С момента первой вспышки инфекция быстро распространилась по миру, вследствие чего 30.01.2020 г. ВОЗ объявила ее распространение чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11.03.2020 г. —

пандемией. Эпидемиологическая картина постоянно меняется: по состоянию на вторую половину апреля 2020 г. в мире насчитывалось 200 стран, в которых зарегистрировано более 2200 тыс. случаев заболевания, в том числе более 150 тыс. верифицированных летальных исходов.

В контексте данной ситуации представляется чрезвычайно важным определение значимости COVID-19 для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). С одной стороны, быстрое и неконтролируемое распространение эпидемии COVID-19 может представлять для данной категории больных особую опасность, поскольку частота инфекционных заболеваний у

них повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самих ИВРЗ, так многих противоревматических препаратов, оказывающих иммуносупрессивное действие. С другой стороны, данные, полученные при изучении патогенеза COVID-19, стали основанием для использования в лечении данного заболевания препаратов, широко применяемых в ревматологии.

В условиях отсутствия полноценной информации о частоте COVID-19 у ревматологических больных возникает ряд вопросов относительно оптимальной стратегии терапии ИВРЗ в этот период. Поэтому, на наш взгляд, будет целесообразным дать представление о риске вирусных инфекций у больных с ИВРЗ с особым акцентом на данные, полученные за время указанной пандемии, а также обозначить потенциальные преимущества и/или недостатки основных противоревматических препаратов, которые в настоящее время применяются или планируются к применению у больных COVID-19.

Инфекция COVID-19

Коронавирус SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, принадлежащим 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. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 как минимум на 79% сходна с таковой SARS-CoV [1]. Структурное моделирование, выполненное с использованием расшифрованного генома вируса, продемонстрировало, что рецептор-связывающий S-белок вируса имеет достаточно высокую аффинность к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ-2) и может использовать его как «входные ворота» для проникновения в клетку [2]. При этом указанная аффинность у вируса SARS-CoV-2 в 10–20 раз выше, чем у SARS-CoV, что объясняет более высокую контагиозность первого. АПФ-2 — мембранный белок I типа, который широко представлен на клетках почек, сердца, желудочно-кишечного тракта и, что крайне важно, на эпителиальных альвеолярных клетках легких, обширное поражение которых обуславливает тяжесть течения болезни [3]. При этом связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к избыточному накоплению ангиотензина II типа, что рассматривается как важный элемент патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита.

В развитии COVID-19-ассоциированного поражения внутренних органов центральное значение придается неконтролируемой гиперпродукции цитокинов, получившей название «цитокиновый шторм». Суть этой потенциально жизнеугрожающей реакции иммунной системы состоит в неконтролируемой и не несущей защитной функции гиперпродукции широкого спектра провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 7, 8, 17, гранулоцитарного колонизирующего фактора, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и др., а также хемокинов (CCL1, 3, 5 и др.), развивающейся в ответ на вирусную инфекцию. Это приводит к системной активации клеток воспалительного ответа (макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов), которые, в свою очередь, синтезируют все большее количество цитокинов, что формирует порочный круг. Такая гиперпродукция цитокинов была зарегистрирована при наиболее тяжелых фор-

мах COVID-19 [4]. При этом клиническая картина цитокинового шторма, вызванного вирусной инфекцией, была сходна с таковой 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. Основными клинико-лабораторными проявлениями указанных состояний являются интермиттирующая лихорадка, поражение легких (включая SARS), наблюдаемое у 50% больных, цитопения и гиперферритинемия [5]. Китайские авторы установили, что нарастание концентрации ИЛ6, ферритина и D-димера, являющихся биомаркерами цитокинового шторма, имело прямую корреляцию с тяжестью COVID-19-инфекции и вероятностью летального исхода [6, 7]. Таким образом, феномен цитокинового шторма является важнейшей составляющей в патогенезе COVID-19 и одной из «мишеней», на которую должны быть нацелены терапевтические мероприятия у этих пациентов.

Риск развития респираторной инфекции у больных с ИВРЗ

Как указывалось выше, больные с ИВРЗ имеют повышенный риск инфекции по сравнению с общей популяцией. Эта тенденция является, прежде всего, отражением иммунопатологических нарушений, присущих всем ИВРЗ, и имеет четкую ассоциацию со степенью активности заболевания. Анализ, включавший 16 242 больных из регистра CORRONA, показал, что нарастание индекса DAS28 на 0,6 повышало частоту амбулаторных инфекций на 4% ($p=0,01$), серьезных инфекций, требовавших госпитализации, — на 25% ($p=0,03$) [8]. Позже данные этого регистра продемонстрировали, что по сравнению с больными, достигшими клинической ремиссии ($CDAI \leq 2,8$), риск развития серьезных инфекций значимо повышался у пациентов с низкой и умеренной активностью заболевания. Так, частота случаев инфекций составила у больных с ремиссией 1,03 (95% доверительный интервал, ДИ 0,85–1,26), у больных с низкой активностью — 1,92 (95% ДИ 1,68–2,19), с умеренной активностью — 2,51 (95% ДИ 2,23–2,82) на 100 пациентов/лет [9]. В исследовании, выполненном в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показано, что 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 [10]. Эти данные подчеркивают важную роль достижения и сохранения контроля над активностью ИВРЗ для снижения частоты коморбидных инфекций.

Наиболее эффективными и экономичным средством профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями являются вакцины. В настоящее время более 40 фармацевтических компаний и академических учреждений во всем мире начали работу над созданием вакцины против COVID-19 [11]. Однако после разработки вакцины необходимо проведение клинических исследований с целью оценки ее безопасности, иммуногенности и эффективности, что требует длительного времени. На сегодняшний день, в условиях

продолжающейся пандемии COVID-19, эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) настоятельно рекомендуют проведение вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, для абсолютного большинства больных ИВРЗ [12]. Это связано с большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей среди ревматологических пациентов, особенно учитывая высокую частоту поражаемости респираторного тракта при COVID-19. Иммуногенность и безопасность указанных вакцин продемонстрирована в ходе многочисленных исследований при различных ИВРЗ [13].

В условиях пандемии COVID-19 возникает ряд вопросов, связанных с применением антиревматической терапии при ИВРЗ. Теоретически нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут оказывать прогипертензивное действие, повышать экспрессию АПФ-2 и тем самым способствовать инфицированию COVID-19 [14]. Однако четких клинических данных о негативном действии этих препаратов на развитие инфекции COVID-19 не получено [15]. Следует отметить, что НПВП широко используются для купирования симптомов, связанных с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), таких как лихорадка, головная, суставная и мышечная боль [16]. Прием этих препаратов в низких («безрецептурных») дозах в течение короткого времени при ОРВИ достаточно безопасен [17].

В то же время данные о влиянии НПВП на течение бактериальных пневмоний и сепсиса противоречивы. Так, ряд наблюдательных исследований демонстрирует нарастание осложненных форм легочных инфекций и неблагоприятных исходов у больных, которые получали НПВП в качестве антипиретического средства [18, 19]. Среди причин этого феномена обсуждаются негативное влияние НПВП на функцию макрофагов и нейтрофилов, осуществляющих неспецифическую иммунную защиту, а также запоздалая диагностика и позднее начало антибактериальной терапии, что связано со стертой клинической симптоматикой, прежде всего лихорадочного синдрома. Важно отметить, что метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивалась эффективность антипиретического действия НПВП у реанимационных больных, не показал нарастания летальности при использовании этих препаратов [20].

При назначении НПВП пациентам с ОРВИ следует иметь в виду возможное развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, особенно у лиц пожилого возраста с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить и о способности НПВП и парацетамола маскировать один из главных симптомов COVID-19 — лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику осложненных форм этой болезни [15].

Глюкокортикоиды (ГК) уже более 70 лет играют ключевую роль в лечении ИВРЗ. Как известно, ГК присущ широкий спектр неблагоприятных реакций (НР), включая повышение риска развития тяжелых инфекций и серьезных коморбидных заболеваний (в частности, сахарного диабета), дополнительно повышающих вероятность инфицирования [21]. Применение ГК при вирусных инфекциях дыхательных путей может привести, с одной стороны, к

ингибированию иммунного ответа и снижению клиренса возбудителя, с другой — к подавлению воспалительной реакции макроорганизма, которая является основной причиной поражения легких и развития SARS. В метаанализе 2019 г., включавшем 10 наблюдательных исследований, выполненных в периоды эпидемий гриппа, отмечены повышенная смертность (относительный риск, ОР 1,75; $p=0,0002$), нарастание частоты вторичной бактериальной или грибковой инфекции (ОР 2,0; $p=0,04$), а также более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии (ОР 2,1; $p=0,0001$) у больных, получавших ГК [22]. Во временном руководстве ВОЗ по ведению больных с COVID-19 отмечается, что применение ГК не показано при отсутствии веских оснований [23]. Тем не менее больным ИВРЗ, получающим ГК, в период пандемии COVID-19 рекомендуется не прерывать лечение, но по возможности максимально снизить дозу этих препаратов [24].

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что на фоне приема БПВП и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с ИВРЗ нарастает частота инфекций верхних и нижних дыхательных путей. В частности, по данным голландского исследования, назначение ингибиторов ФНО α повышало вероятность развития гриппа у больных РА в 2 раза [25]. В другой аналогичной по дизайну работе заболеваемость гриппом у больных РА, псориатическим артритом и спондилоартритами, получавших ГИБП, составила 17%, что в 1,75 раза превышало популяционные данные [26]. Однако на основании опубликованной на сегодняшний день информации о новой (SARS-CoV-2) и предыдущих (SARS-CoV, MERS) вспышках, вызванных коронавирусами, нет убедительных доказательств того, что пациенты с ИВРЗ подвергаются повышенному риску развития указанных инфекций по сравнению со страдающими другими нозологиями.

Итальянскими исследователями была представлена информация о 320 больных (РА — 57%, спондилоартриты — 43%), проживающих в провинции Ломбардия — регионе на севере Италии с самой высокой заболеваемостью COVID-19 [27]. Терапию ингибиторами ФНО α получали 52% пациентов, другие ГИБП — 40%, таргетные БПВП (тБПВП) — 8%. В указанной группе верифицировано 4 случая COVID-19 и 4 случая с клинической симптоматикой, схожей с COVID-19. Пять больных имели контакты с заболевшими COVID-19, но все они оставались бессимптомными в течение 2-недельного периода наблюдения. Больные с признаками COVID-19 временно прекращали прием ГИБП или тБПВП и получали по меньшей мере один курс антибиотикотерапии. Ни в одном наблюдении не было тяжелых респираторных осложнений, рецидивов ИВРЗ и летальных исходов. Кроме того, среди 700 больных, поступивших в региональный медицинский центр с тяжелой формой COVID-19, никто не принимал тБПВП или ГИБП. По мнению авторов, больные с хроническим артритом, находящиеся на терапии тБПВП или ГИБП, видимо, не подвергаются повышенному риску респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Следовательно, несмотря на необходимость постоянного наблюдения за пациентами, получающими указанную терапию, следует избегать неоправданной «профилактической» ее отмены, тем самым повышая риск рецидива фоновых ИВРЗ.

Место антиревматических препаратов в терапии COVID-19

Необходимость срочной разработки подходов к ведению больных с COVID-19 послужила мощным стимулом к изучению эффективности препаратов, применяемых при других вирусных инфекциях. По мере накопления знаний о патогенезе COVID-19 в качестве возможных средств для терапии данной инфекции был предложен ряд препаратов, широко используемых в ревматологии.

Хлорохин и гидроксихлорохин

Применение синтетических производных хинина — хлорохина (ХЛ) и гидроксихлорохина (ГХ) — в терапии COVID-19 широко обсуждается в литературе. Эти препараты, вошедшие в практику для лечения малярии, сегодня активно используются в ревматологии, так как обладают иммуномодулирующими свойствами. Противовирусное действие ХЛ известно с конца 1960-х годов. В работах *in vitro* продемонстрированы несколько механизмов, с помощью которых препарат способен тормозить процессы роста и размножения различных вирусов (включая SARS-CoV-2), хотя дальнейшие исследования *in vivo* показали неоднозначные результаты [28–30].

По имеющимся данным, в клинически допустимых концентрациях ХЛ способен повышать pH эндосом (что препятствует выходу вируса из них внутрь клетки), ингибировать активность толл-подобных рецепторов и ограничивать гликозилирование клеточного рецептора АПФ-2 [31–33]. Эти механизмы, предположительно, обуславливают противовирусное действие препарата на начальной и последующих стадиях COVID-19, что послужило основанием для включения ХЛ в ряд исследований, уже выполненных и выполняемых сегодня в КНР по различным протоколам, в том числе в сочетании с противовирусными препаратами. Предварительные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ХЛ на клиническую и рентгенологическую симптоматику пневмонии, что приводило к сокращению длительности пребывания больного в стационаре [34, 35]. В исследованиях *in vitro* на фармакокинетических моделях было показано превосходство ГХ над ХЛ более чем в 3 раза. Прием ГХ в стартовой нагрузочной дозе 400 мг 2 раза в сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней предложен как вариант лечения COVID-19 [36]. В то же время итальянские и британские авторы приводят ряд обоснованных возражений по данному вопросу, указывая на необходимость проведения более качественных и масштабных РКИ [37, 38].

В связи с изложенным выше возникла и широко обсуждается идея применения ГХ как средства профилактики COVID-19, учитывая его относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость при длительном применении, в частности при ИВРЗ. Однако, по мнению S. Shah и соавт. [39], «...несмотря на то что результаты доклинических исследований представляют многообещающими, 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».

Ингибиторы ИЛ1 и ИЛ6

Как указывалось выше, SARS-Cov-2, развивающийся при наиболее тяжелом течении COVID-19, является следствием массивного высвобождения провоспалительных цитокинов, вызванного реакцией иммунной системы на вирусную репликацию, с дальнейшим поражением легких и развитием полиорганной недостаточности. Ключевую роль в формировании «гипервоспалительного статуса» играют ИЛ1 и ИЛ6, что позволяет предположить целесообразность применения ингибиторов данных цитокинов для фармакотерапии SARS-Cov-2. Так, применение рекомбинантного растворимого антагониста рецептора ИЛ1 — анакинры в ходе РКИ III фазы при тяжелом сепсисе показало значительное улучшение выживаемости пациентов с признаками синдрома активации макрофагов при отсутствии каких-либо тяжелых НР [40].

В небольшом ретроспективном исследовании, включавшем 21 больного с тяжелым SARS-CoV-2, после применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6 — тоцилизумаба в однократной дозе 400 мг отмечались нормализация температуры тела, уровня СРБ и числа лимфоцитов, положительная динамика по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и снижение потребности в кислородотерапии [41]. В настоящее время объявлено о начале нескольких РКИ (КНР, Италия, США и др.), посвященных изучению эффективности тоцилизумаба у больных с пневмонией, сопровождающейся ранней дыхательной недостаточностью и повышением уровня ИЛ6 на фоне COVID-19 [42–44]. Кроме того, анонсировано проведение исследования эффективности и безопасности ингибитора ИЛ6 — сарилумаба у больных COVID-19 [45].

В последнем варианте временных методических рекомендаций Минздрава России [46] подчеркивается, что больным с COVID-19 и подозрением на развитие тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов (нарастание или сохранение лихорадки $>38,5^{\circ}\text{C}$, развитие на 8-й день заболевания лейко- или лимфопении, повышение содержания D-димера >1500 нг/мл, ИЛ6 >40 пг/мл, СРБ >75 мг/л, а также неэффективность проводимой антибиотикотерапии) показано назначение тоцилизумаба в дозе 4–8 мг/кг, при необходимости — повторное введение той же дозы через 12 ч.

Следует отметить, что 3.04.2020 г. Минздрав России одобрил проведение клинических исследований эффективности и безопасности олокизумаба (ингибитора ИЛ6) и RPH-104 (ингибитора ИЛ1) для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19 [47].

Барицитиниб

Как было показано М. Hoffmann и соавт. [48], 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) [48]. Ингибирование AAK1 может прервать как проникновение вируса в клетку, так и внутриклеточную сборку вирусных частиц [49]. Из 378 ингибиторов AAK1 высокой аффинностью обладают 6 препаратов, к которым относятся применяемые в онкологии эрлотиниб, сунитиниб, руксолитиниб и федратиниб. Ранее было показано,

что эти препараты адекватно подавляют инфицирование клеток вирусами Денге, Эбола и респираторно-синцитиальными вирусами [50], но положительные результаты достигаются только при условии применения указанных средств в токсичных для макроорганизма дозах. В то же время ингибитор янус-киназ 1-го и 2-го типа барицитиниб (БАРИ) эффективно блокирует активность ААК1 и GAK в сывороточных концентрациях, достигаемых при назначении препарата в терапевтических дозах (в частности, для больных РА), т. е. 2–4 мг/сут [51]. Помимо этого, БАРИ блокирует внутриклеточную передачу сигналов от ряда биологически активных молекул, включая ИЛ6 и интерферон γ . Минимальное взаимодействие БАРИ с ферментами семейства P450 делает возможным его применение в сочетании с такими противовирусными препаратами, как лопинавир/ритонавир и ремдесивир [52]. В то же время 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 герпесвирусных инфекций, частота которых в отделениях интенсивной терапии достигает 10% при внебольничной пневмонии и 5% при вентилятор-ассоциированной пневмонии [53]. Как ожидается, частота последних может нарастать у больных с нарушенным иммунитетом при лечении ингибиторами янус-киназ. Следовательно, аргументы в пользу применения БАРИ при COVID-19 пока не слишком убедительны. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли препарата в терапии пневмонии тяжелого течения в рамках COVID-19 [54].

Заключение

Пандемия COVID-19 представляет собой не только чрезвычайную ситуацию в мировом здравоохранении, но и важнейший фактор глобально-исторических процессов, который, несомненно, изменит отношение многих людей к реальной действительности. Данная проблема чрезвычайно актуальна для больных ИВРЗ с учетом их более высокой подверженности инфекционному процессу. Применение БПВП и ГИБП повышает частоту серьезных инфекций, но недостаточный контроль активности ИВРЗ (или его отсутствие) является еще большим фактором риска инфекционных осложнений. Следовательно, нужно объяснять больным ИВРЗ необходимость продолжения патогенетической терапии даже во время вспышек COVID-19. Эта стратегия вполне оправдана, поскольку она направлена главным образом на предотвращение рецидивов фоновых ИВРЗ, что повлечет за собой снижение числа обращений за медицинской помощью, уменьшение инвалидизации и повышение качества жизни пациентов. Кроме того, в современных условиях существенно возрастает роль вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, поскольку у больных ИВРЗ риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок, что весьма актуально в условиях текущей пандемии COVID-19. Также чрезвычайно важно подчеркнуть необходимость тщательного соблюдения противоэпидемического режима и требований неспецифической профилактики как на индивидуальном, так и на коллективном уровне. Все сказанное требует взвешенных, обоснованных и согласованных действий врачей всех специальностей, а также общества в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22; 395(10224):565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Xu X, Chen P, Wang J, 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 Mar;63(3):457–60. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
3. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *Biorxiv*. 2020;2020(1):26.919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
5. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016 May;149(5):1294–301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004. Epub 2016 Jan 13.
6. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of interleukin 6 in monitoring severe case of coronavirus disease. *medRxiv*; 2020. doi: 10.1101/2020/03/01/20029769
7. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770. [Epub ahead of print]
8. Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):785–91. doi: 10.1136/ard.2010.128637. Epub 2011 Feb 2.
9. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of sustained remission on the risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):679–84. doi: 10.1002/acr.23426. Epub 2018 Mar 11.
10. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. Pneumonia in patients with rheumatic diseases: incidence, clinical presentation, risk factors. Автореф. дисс. ... канд. мед. sci. Moscow; 2009. 24 p.]
11. Zhang J, Zeng H, Gu J, et al. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(2):E153. doi:10.3390/vaccines8020153
12. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. Available from: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
14. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 2020 Mar 11.
15. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Вызывают ли НПВП специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? Научно-практическая ревматология. 2020. [Karateev AE, Nasonov EL, Lila AM. Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020. (In Russ.)]. Available from: https://rheumatolog.su/media/media/2020/04/03/npr_2020_2.pdf

16. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 21;(9):CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub4
17. Lanas A, McCarthy D, Voelker M, et al. Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds – gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D*. 2011 Sep 1; 11(3):277-88. doi: 10.2165/11593880-000000000-00000
18. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*. 2012 Feb 28;16(1):R33. doi: 10.1186/cc11211
19. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, et al. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019 Jun 3;8(6). pii: E786. doi: 10.3390/jcm8060786
20. Drewry A, Ablordepey E, Murray E, et al. Antipyretic Therapy in Critically Ill Septic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017 May; 45(5):806-13. Published online 2017 Apr 14. doi: 10.1097/CCM.0000000000002285
21. Schenfeld J, Iles J, Trivedi M, Accortt NA. 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 Jul;37(7):1075-82. doi: 10.1007/s00296-017-3679-4. Epub 2017 Mar 2.
22. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2019 Mar 27; 23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8
23. World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection is Suspected: Interim Guidance. 2020.
24. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. Draft recommendations of the all-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia».]. Available from: https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezn_i_rz_poslednyaya_versiya_0.pdf
25. Dirven L, Huizinga TW, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5): 359-65. doi: 10.3109/03009742.2012.670729
26. Bello SL, Serafino L, Bonali C, et al. 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
27. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):667-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424
28. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Oct 8; 323(1):264-8.
29. Paton NI, Lee L, Xu Y, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Sep;11(9):677-83. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70065-2. Epub 2011 May 5.
30. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses*. 2018 May 17; 10(5). pii: E268. doi: 10.3390/v10050268
31. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005 Aug 22;269.
32. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 12;105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. [Epub ahead of print].
33. Savarino A, Trani LD, Donatelli I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006 Feb;6(2): 67-9.
34. Chen Z, Hu J, Zhang Z, 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
35. 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 Mar 16;14(1):72-3. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19.
36. Yao X, Ye F, Zhang M, 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 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
37. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005
38. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020; 369:m1432. doi:10.1136/bmj.m1432
39. Shah S, Das S, Jain A, et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *Int J Rheum Dis*. 2020 Apr 13. doi: 10.1111/1756-185X.13842. [Epub ahead of print]
40. Shakoori B, Carcillo JA, Chatham WW, 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
41. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment on severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*. 20200300026. 2020.
42. Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 (TACOS). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>
43. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) (TOCIVID-19). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>
44. Tocilizumab to Prevent Clinical Decompensation in Hospitalized, Non-critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonitis (COVIDOSE). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331795>
45. Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>
46. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020) [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 5 (08.04.2020)]. Available from: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
47. «Р-Фарм» запустил КИ препаратов от коронавирусной инфекции. [«R-Pharm» launched clinical trials of drugs for coronavirus infection.]. Available from: <https://vademec.ru/news/2020/04/06/r-farm-nachal-klinicheskie-ispytaniya-dvukh-svoikh-preparatov-ot-koronavirusnoy-infektsii/>
48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
49. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224): 565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
50. Bekerman E, Neveu G, Shulla A, et al.

Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest.* 2017; 127(4):1338-52. doi: 10.1172/JCI89857

51. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/

S0140-6736(20)30304-4

52. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w

53. Kelesidis T, Mastoris I, Metsini A, Tsiodras S. How to approach and treat viral

infections in ICU patients. *BMC Infect Dis.* 2014 Nov 28;14:321. doi: 10.1186/1471-2334-14-321

54. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 3. pii: S1473-3099(20)30262-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0. [Epub ahead of print]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.04.2020/27.04.2020/5.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>