

COVID-19: ревматологические аспекты

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Г.М. Тарасова, к.м.н.

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19: ревматологические аспекты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 16. С. 18–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-16-18-25

Инфекция, вызванная новым коронавирусом, – COVID-19 расценивается мировым сообществом как чрезвычайная ситуация международного значения. В этих условиях представляется важным определить связь между COVID-19 и популяцией страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Известно, что у этих пациентов повышен риск развития инфекций. Кроме того, они получают препараты, оказывающие иммуносупрессивное воздействие.

В статье рассмотрены общие аспекты, касающиеся COVID-19, а также риск развития данной инфекции при ИВРЗ. Обсуждается возможность применения противоревматических препаратов в терапии COVID-19.

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

Введение

В конце 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, КНР) вспыхнула новая коронавирусная инфекция, возбудитель которой получил временное название 2019-CoV. 11 февраля 2020 г. по предложению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) официальным названием инфекции стало 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). Данная инфекция характеризовалась быстрым и масштабным распространением, вследствие чего 30 января 2020 г. ВОЗ объявила ее чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11 марта 2020 г. – пандемией. На середи-

ну мая 2020 г. эпидемиологическая картина была следующей: в 215 странах зарегистрировано более 4,17 млн случаев заболевания, более 294,8 тыс. верифицированных летальных исходов.

Пандемия COVID-19 не только имеет огромное социальное значение, но и привлекает внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии человека [1]. Представляется важным определение связи между COVID-19 и популяцией пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Хорошо известно, что у таких больных частота развития инфекций повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самих ИВРЗ, так и многих противоревматических препаратов

иммуносупрессивного действия. Поэтому COVID-19 может представлять особую опасность в этой популяции.

В то же время накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало теоретические предпосылки для репозиционирования (drug repurposing) [2] ряда противоревматических препаратов. Речь, в частности, идет о возможности их применения для лечения данной инфекции и ее осложнений.

Цель настоящего обзора – проанализировать данные о рисках развития вирусных инфекций у больных ИВРЗ с акцентом на данных, полученных в период указанной пандемии, а также рассмотреть плюсы и/или минусы основных противоревматических препаратов, применяемых или планируемых для применения при COVID-19.

COVID-19

SARS-CoV-2 относится к семейству *Coronaviridae* и представляет собой одноцепочечный РНК-вирус длиной около 30 тыс. нуклеотидов. Как и некоторые другие представители этого семейства (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome coronavirus – SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus – MERS-CoV)), данный возбудитель отнесен ко второй группе патогенности. Он содержит 14 открытых рамок считывания, кодирующих 27 белков.



Генетическая последовательность SARS-CoV-2 как минимум на 79% сходна с таковой SARS-CoV [3]. Инокуляция SARS-CoV-2 в дыхательные пути человека вызывает подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия. Согласно данным структурного моделирования, рецептор-связывающий S-белок вируса обладает достаточно высокой аффинностью с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) и может использовать его для проникновения в клетку [4]. Аффинность SARS-CoV-2 в 10–20 раз превышает таковую SARS-CoV, что объясняет более высокую контагиозность первого. Попав в кровоток через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева, SARS-CoV-2 поражает целевые органы – легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют АПФ-2. Предполагают, что основной мишенью SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких, обширное поражение которых обуславливает тяжесть болезни [5]. При этом связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к избыточному накоплению ангиотензина II, что играет существенную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита. Важнейшей составляющей COVID-19-ассоциированного поражения внутренних органов, нередко жизнеугрожающего, является цитокиновый шторм, то есть гиперпродукция широкого спектра провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1,

6, 7, 8, 9, 10, 17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли (ФНО) α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и т.д.), а также хемокинов (CCL 1, 3, 5, 8 и др.) в ответ на вирусную инфекцию. Далее происходит системная активация клеток воспалительного ответа (макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов) с продукцией последними все большего количества цитокинов и формированием порочного круга. Подобная гиперпродукция цитокинов наблюдалась при наиболее тяжелых формах COVID-19 [6]. При этом клиническая картина цитокинового шторма, вызванного вирусной инфекцией, была схожей с клинической картиной, наблюдаемой 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]. По данным китайских ученых, нарастание концентрации таких биомаркеров цитокинового шторма, как ИЛ-6, ферритин

и D-димер, ассоциируется с тяжестью COVID-19-инфекции и вероятностью летального исхода [8, 9]. Таким образом, феномен цитокинового шторма как важнейшего звена патогенеза COVID-19 может представлять одну из терапевтических мишеней.

Риск инфекции при ИВРЗ

Как отмечалось ранее, у пациентов с ИВРЗ риск развития инфекций выше, чем в общей популяции, что является отражением иммунопатологических нарушений, присущих этим заболеваниям. Кроме того, риск инфицирования четко ассоциируется со степенью активности процесса. Согласно данным регистра CORRONA, нарастание активности заболевания по DAS 28 на 0,6 единицы приводило к повышению частоты амбулаторных инфекций на 4% ($p = 0,01$), серьезных инфекций, требовавших госпитализации, – на 25% ($p = 0,03$) [10]. В исследовании, выполненном в ФБГНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», показано, что у больных ревматоидным артритом 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 [11]. Таким образом, достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ необходимы для снижения частоты развития коморбидных инфекций.

Профилактика и борьба с инфекцией

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в различных областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику разных вакцин. Иммунизация признана

Важнейшей составляющей COVID-19-ассоциированного поражения внутренних органов, нередко жизнеугрожающего, является цитокиновый шторм, то есть гиперпродукция широкого спектра провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 6, 7, 8, 9, 10, 17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ФНО- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и т.д.), а также хемокинов (CCL 1, 3, 5, 8 и др.) в ответ на вирусную инфекцию

не только наиболее эффективным, но и наиболее экономичным средством профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями.

В настоящее время во всем мире ведется активная разработка вакцины против COVID-19. Однако необходим достаточно длительный период времени для оценки ее безопасности, иммуногенности и эффективности. Поэтому в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 эксперты Европейской антиревматической лиги настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции для абсолютного большинства больных ИВРЗ [12]. Данное обстоятельство обусловлено большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у пациентов ревматологического профиля, особенно с учетом высокой частоты поражения респираторного тракта при COVID-19. Иммуногенность и безопасность упомянутых вакцин доказаны в ходе многочисленных исследований при разных ИВРЗ [13].

Применение антиревматической терапии в рамках пандемии COVID-19

В настоящее время не получено данных, позволяющих сделать вывод о значимом риске развития специфических осложнений на фоне применения ибупрофена и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при COVID-19. Их прием в низких дозах и в течение короткого времени достаточно безопасен. Однако при назначении НПВП больным с острыми респираторными вирусными инфекциями следует учитывать возможность развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, прежде всего у пожилых больных с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить о способности НПВП и парацетамола маскиро-

вать один из главных симптомов COVID-19 – лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику болезни [14].

Глюкокортикостероиды (ГКС) 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 [15]. Применение ГКС при вирусных инфекциях дыхательных путей, во-первых, может привести к ингибированию иммунного ответа и снижению клиренса возбудителя, во-вторых, к подавлению воспалительной реакции макроорганизма – основной причины поражения легких и развития SARS. Однако в метаанализе 2019 г., включавшем десять наблюдательных исследований, выполненных в периоды эпидемий гриппа, среди получавших ГКС отмечены нарастающая летальность (относительный риск (ОР) 1,75; $p = 0,0002$), увеличение частоты вторичной бактериальной или грибковой инфекции (ОР 2,0; $p = 0,04$), а также большая продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии (ОР 2,1; $p = 0,0001$) [16].

Во временном руководстве ВОЗ применение ГКС не рекомендовано больным COVID-19 в отсутствие других причин их назначения [17]. Пациентам с ИВРЗ, получающим ГКС по поводу основного заболевания, в период пандемии COVID-19 рекомендуется не прерывать лечение, но по возможности максимально снизить дозу препарата [18].

Наращение частоты инфекций верхних и нижних дыхательных путей на фоне приема БПВП и особенно ГИБП у пациентов с ИВРЗ продемонстрировано во многих исследованиях. В частности, в работе итальянских авторов заболеваемость гриппом среди лиц с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и спондилоартритами, получавших ГИБП, составила 17%,

что в 1,75 раза превышало популяционные данные [19]. Согласно результатам аналогичного по дизайну голландского исследования, назначение ингибиторов ФНО- α повышало вероятность развития гриппа у больных ревматоидным артритом в 2,4 раза [20]. Однако в опубликованной на сегодняшний день информации о новой и предыдущих вспышках инфекций, вызванных коронавирусами (SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS), отсутствуют убедительные доказательства того, что пациенты с ИВРЗ подвергаются повышенному риску развития указанных инфекций по сравнению с риском их возникновения при других нозологиях.

В майском номере журнала *Annals of Rheumatic Diseases* за 2020 г. S. Monti и соавт. [21] опубликовали результаты опроса 320 больных (68% женщин). Их средний возраст составил 55 ± 14 лет. Все они проживали в провинции Ломбардия – регионе на севере Италии с самой высокой заболеваемостью COVID-19. Среди опрошенных ревматоидным артритом страдали 57%, спондилоартритами – 43%, терапию ингибиторами ФНО- α получали 52%, другими ГИБП – 40%, таргетными БПВП (тБПВП) – 8%. В указанной группе отмечено четыре случая COVID-19, верифицированных при исследовании мазка из зева. Еще у четырех пациентов наблюдалась клиническая симптоматика, аналогичная симптоматике при COVID-19. Пятеро контактировали с заболевшими COVID-19. Однако в течение двухнедельного периода симптомы заболевания у них отсутствовали. Больным с клиническими и/или лабораторными признаками COVID-19 временно отменяли ГИБП или тБПВП и назначали по меньшей мере один курс антибиотикотерапии. Тяжелых респираторных осложнений, рецидивов ИВРЗ и летальных исходов не зафиксировано. Помимо этого среди 700 госпитализированных в региональный медицинский центр с тяжелой формой COVID-19 не было ни одного принимавшего тБПВП или ГИБП.



Итальянские ученые предположили, что больным с хроническим артритом, находящимся на лечении тБВП или ГИБП, не свойственен повышенный риск развития респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Принимая во внимание необходимость постоянного наблюдения за больными, получающими указанную терапию, необходимо избежать неоправданной «профилактической» ее отмены и тем самым повышения риска рецидива основного ИВРЗ.

Через шесть недель после вспышки COVID-19 в Италии А. Tomelleri и соавт. [22] провели аналогичное исследование в отношении 162 больных васкулитами с поражением сосудов крупного калибра. Две трети пациентов проживали в Ломбардии. Артериитом Такаясу страдали 67 больных, гигантоклеточным артериитом – 95. 51 пациент получал метотрексат, пять – лефлуномид, 53 – тоцилизумаб, 25 – инфликсимаб, восемь – комбинированную терапию (БВП и ГИБП). COVID-19 верифицирован у четырех, двое из них были госпитализированы и выписаны после излечения от инфекции. У 12 больных имела место симптоматика ОРВИ при отрицательных результатах исследования на COVID-19, поэтому они не нуждались в госпитализации. Такое же количество контактировало с заболевшими COVID-19 без каких-либо последствий. Таким образом, фоновая иммуносупрессия у больных ва-

скулитами с поражением крупных сосудов не оказывала значимого негативного влияния на течение COVID-19. Следовательно, приостанавливать иммуносупрессивную терапию у этих пациентов в период пандемии COVID-19 нет необходимости.

Антиревматические препараты в лечении COVID-19

Высокая летальность, обусловленная развитием тяжелой полиорганной недостаточности, в первую очередь поражением легких, в рамках COVID-19, привела к интенсификации исследований эффективности препаратов, применяемых при других заболеваниях. Поскольку гипериммунный ответ, а не только действие SARS-CoV-2 является основной причиной летальности при COVID-19, несомненный интерес представляют широко применяемые в ревматологии противовоспалительные препараты, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19 [1].

Хлорохин и гидроксихлорохин

В качестве перспективных при COVID-19 рассматриваются синтетические производные хинина – хлорохин (ХЛ) и гидроксихлорохин (ГХ). Эти препараты, вошедшие в клиническую практику для лечения малярии, сегодня активно используют при ИВРЗ с учетом их иммуномодулирующих свойств.

Противовирусное действие ХЛ известно с конца 1960-х гг. В работах *in vitro* продемонстри-

ровано несколько механизмов, с помощью которых данный препарат тормозит рост и размножение разных вирусов, включая SARS-CoV-2. Так, 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 [23–25]. Кроме того, J. Fantini и соавт. (2020 г.) установили, что в присутствии ХЛ или его более активного производного GX S-белок SARS-CoV-2 теряет способность связываться с поверхностными ганглиозидами клеток хозяина [26]. Эти механизмы, предположительно, обуславливают противовирусное действие ХЛ на начальной и последующих стадиях COVID-19, что стало основанием для включения его в исследования, выполненные и выполняемые в ряде стран 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 приводит к сокращению длительности пребывания больного в стационаре [27, 28].

В исследованиях *in vitro* на фармакокинетических моделях продемонстрировано превосходство ГХ над ХЛ более чем в три раза. Прием ГХ в стартовой нагрузочной дозе 400 мг два раза в день, затем в дозе 200 мг два раза в день в течение четырех дней предложен как один из вариантов лечения COVID-19 [29]. В то же время французские и британские ученые приводят ряд обоснованных возражений и указывают на необходимость проведения качественных и масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [30, 31]. В частности, по-прежнему существует неопределенность в отношении оптимального режима дозирования, быстро обес-

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 эксперты Европейской антиревматической лиги настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции для абсолютного большинства больных ИВРЗ. Данное обстоятельство обусловлено большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у пациентов ревматологического профиля, особенно с учетом высокой частоты поражения респираторного тракта при COVID-19

печивающего адекватные целевые терапевтические концентрации ГХ. Известно, что препарат распространяется в крови и тканях. Устойчивые концентрации достигаются медленно (обычно в течение шести недель) с широкой индивидуальной вариабельностью [32]. Кроме того, ГХ характеризуется длительным периодом полувыведения. 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 ответы на вопросы, касающиеся оптимального лечения SARS-CoV-2» [33].

Активно обсуждается возможность применения ГХ для профилактики COVID-19, учитывая его относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость при длительном применении, в частности, при ИВРЗ. Однако А. Mathian и соавт. (2020 г.) представили данные о 17 пациентах с системной красной волчанкой, заболевших COVID-19, несмотря на длительный (медиана 7,5 года) прием ГХ [34]. Вирусная пневмония была диагностирована у 13 (76%) больных. У 11 (65%) из них выявлено осложнение в виде дыхательной недостаточности, у пяти (29%) – острого респираторного дистресс-синдрома. Поэтому авторы исследования сделали вывод об отсутствии профилактического эффекта ГХ в отношении COVID-19 у больных системной красной волчанкой.

По состоянию на 17 апреля 2020 г. в международном врачебном регистре фигурировали данные о 80 больных системной красной волчанкой и COVID-19. 64% из них принимали аминоксинолиновые препараты (ГХ или ХЛ) до заражения SARS-CoV-2. Необходимо отметить, что частота госпитализаций по поводу COVID-19 не различалась между использовавшими противомаларийный препарат и не принимавшими его (55 и 57% соответственно) [35]. 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 рандомизированных контролируемых исследованиях» [36].

Ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6

Как уже упоминалось, SARS-CoV-2 ассоциируется с одним из наиболее тяжелых вариантов течения COVID-19. Заболевание 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, в РКИ фазы III применения рекомбинантного растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 анакинры при тяжелом сепсисе способствовало значительному улучшению выживаемости пациентов с признаками синдрома активации макрофагов в отсутствие каких-либо тяжелых нежелательных реакций [37]. А. Аоуба и соавт. сообщили о хорошей клинической эффективности и переносимости анакинры у девяти больных с умеренной и тяжелой пневмонией в рамках COVID-19 [38].

В небольшом ретроспективном исследовании Х. Ху и соавт., в которое был включен 21 больной с тяжелым SARS-CoV-2, установлено, что применение гуманизованного моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаба в однократной дозе 400 мг приводило к нормализации температуры тела, уровня С-реактивного белка (СРБ) и числа

лимфоцитов, положительной динамике результатов компьютерной томографии органов грудной клетки и снижению потребности в кислородотерапии [39].

В настоящее время в разных странах (КНР, Италия, Испания, США и др.) проводится несколько РКИ эффективности тоцилизумаба и сарилумаба у пациентов с пневмонией, сопровождающейся ранней дыхательной недостаточностью и повышением ИЛ-6 в рамках COVID-19 [40–43]. Минздрав России одобрил проведение РКИ эффективности и безопасности олокизумаба (ингибитора ИЛ-6) и RPH-104 (ингибитора ИЛ-1) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [44].

В последнем варианте временных методических рекомендаций Минздрава России [45] подчеркивается, что для назначения упреждающей противовоспалительной терапии тоцилизумабом или сарилумабом при COVID-19 необходимо сочетание результатов компьютерной томографии органов грудной клетки, а именно значительный объем уплотненной легочной ткани/распространенность от 50 до 75% объема легких, с двумя и более из нижеперечисленных признаков:

- снижение SpO₂;
- СРБ более 60 мг/л или возрастание уровня СРБ в три раза на 8–14-й день заболевания;
- лихорадка более 38 °С в течение пяти дней;
- число лейкоцитов менее 3,0–3,5 × 10⁹/л;
- число лимфоцитов менее 1 × 10⁹/л и/или менее 15%.

При возможности определения уровня ИЛ-6 упреждающая противовоспалительная терапия должна быть начата при его значении более 40 пк/мл. Другим лабораторным ориентиром может служить уровень ферритина крови более 1000 нг/мл.

Противопоказаниями для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 являются:

- сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- вирусный гепатит В;



- сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом согласно клиническому решению;
 - иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
 - нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
 - повышение активности аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы более чем в пять раз по сравнению с верхней границей нормы;
 - тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
- При туберкулезе ингибиторы рецепторов ИЛ-6 назначают с осторожностью и после консультации с фтизиатром.

Барицитиниб

SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. В регулировании указанного процесса принимают участие Numb-ассоциированные киназы – AP-2-ассоциированная протеинкиназа 1 (ААК1) и циклин-G-ассоциированная киназа (ГАК) [46]. Ингибирование ААК1 может прервать как проникновение вируса в клетку, так и внутриклеточную сборку вирусных частиц [47]. Показано, что высокой аффинностью обладают шесть ингибиторов ААК1. К таковым относятся применяемые в онкологии эрлотиниб, сунитиниб, руксолитиниб и федратиниб. Данные препараты адекватно подавляют инфицирование клеток вирусами Денге, Эбола и респиратор-

но-синцитиальными вирусами [48], но только в токсических для макроорганизма дозах. В то же время ингибитор янус-киназ 1 и 2 барицитиниб (БАРИ) эффективно блокирует активность ААК1 и ГАК при назначении в терапевтических дозах (в частности, для больных ревматоидным артритом), то есть 2–4 мг/сут [49]. Помимо этого БАРИ блокирует внутриклеточную передачу сигналов от ряда биологически активных молекул, включая ИЛ-6 и интерферон γ . 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 может быть связан с повышенным риском развития герпесвирусных инфекций, частота которых в отделениях интенсивной терапии достигает 10% при внебольничной пневмонии и 5% при вентилятор-ассоциированной пневмонии [50]. Распространенность последних может нарастать у больных с нарушенным иммунитетом при лечении ингибиторами янус-киназ. В литературе имеется одно сообщение об успешном применении БАРИ в дозе 4 мг/сут в течение двух недель в сочетании с противовирусной терапией (лопинавир/ритонавир) у госпитализированных больных пневмонией средней степени тяжести в рамках

COVID-19 [51]. Однако полагают, что БАРИ указанным пациентам следует назначать с крайней осторожностью. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли препарата в терапии пневмонии тяжелого течения в рамках COVID-19 [52].

Заключение

Пандемия COVID-19 представляет собой не только чрезвычайную ситуацию в мировом здравоохранении, но и важнейший фактор глобальных исторических процессов. Данная проблема особенно актуальна для больных ИВРЗ с учетом более высокой их подверженности инфекционным осложнениям. По мнению академика Российской академии наук Е.Л. Насонова, уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии ИВРЗ, способен помочь в расшифровке природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и совершенствовании их терапии [1].

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).

Литература

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58. № 2. С. 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. Vol. 16. № 1. P. 32–52.
3. 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. Vol. 395. № 10224. P. 565–574.
4. 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. Vol. 63. № 3. P. 457–460.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV // BioRxiv. 2020 // <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1>.
6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1033–1034.
7. Seguin A., Galicier L., Boutboul D. et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis // Chest. 2016. Vol. 149. № 5. P. 1294–1301.

8. Liu T, Zhang J, Yang Y. *et al.* The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 // MedRxiv. 2020 // <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20029769v2>.
9. 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. Vol. 10. ID 1002.
10. Au K, Reed G, Curtis J.R. *et al.* High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 785–791.
11. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
12. EULAR. Guidance for patients COVID-19 outbreak // https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm.
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek M.W. *et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 1. P. 39–52.
14. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лиля А.М. Вызывают ли НПВП специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? // Научно-практическая ревматология. 2020. Vol. 58. № 2. С. 1–3 // https://rheumatolog.su/media/media/2020/04/03/npr_2020_2.pdf.
15. 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. Vol. 37. № 7. P. 1075–1082.
16. Ni Y.N., Chen G., Sun J. *et al.* The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* 2019. Vol. 23. № 1. P. 99.
17. World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection is Suspected: Interim Guidance. 2020 // [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).
18. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» // https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezni_i_rz_poslednyaya_versiya_0.pdf.
19. Bello S.L., 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. Vol. 64. № 5. P. 299–306.
20. 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. Vol. 41. № 5. P. 359–565.
21. 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. Vol. 79. № 5. P. 667–668.
22. Tomelleri A., Sartorelli S., Campochiaro C. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey // *Ann. Rheum. Dis.* 2020.
23. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // *Virology.* 2005. Vol. 2. ID 69.
24. 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. Agents.* 2020. Vol. 55. № 5. P. 105938.
25. Savarino A., Trani L.D., Donatelli I. *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine // *Lancet Infect. Dis.* 2006. Vol. 6. № 2. P. 67–69.
26. 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. Vol. 55. № 5. P. 105960.
27. Chen Z., Hu J., Zhang Z. *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial // MedRxiv. 2020 // <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
28. 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. Vol. 14. № 1. P. 72–73.
29. 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 // <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237/>.
30. Cortegiani A., Ingolia 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. Vol. 57. P. 279–283.
31. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 // *BMJ.* 2020. Vol. 369. P. m1432.
32. Perinel S., Launay M., Botelho-Nevers É. *et al.* Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients // *Clin. Infect. Dis.* 2020. P. 394.
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. Vol. 79. № 6. P. e62.

34. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J. 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. Vol. 79. № 6. P. 837–839.
35. Konig M.F., Kim A.H., Scheetz M.H. 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.
36. 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) // Int. J. Rheum. Dis. 2020. Vol. 23. № 5. P. 613–619.
37. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W. 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. Vol. 44. № 2. P. 275–281.
38. Aouba A., Baldolli A., Geffray L. et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series // Ann. Rheum. Dis. 2020.
39. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020. Vol. 117. № 20. P. 10970–10975.
40. Tocilizumab vs CRRT in management of cytokine release syndrome (CRS) in COVID-19 (TACOS) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>.
41. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia (TOCIVID-19) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>.
42. Tocilizumab to prevent clinical decompensation in hospitalized, non-critically ill patients with COVID-19 pneumonitis (COVIDOSE) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331795>.
43. Efficacy of subcutaneous sarilumab in hospitalised patients with moderate-severe COVID-19 infection (SARCOVID) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357808>.
44. An international, multicenter, randomized, double-blind, adaptive placebo-controlled study of the efficacy and safety of a single administration of olokizumab and RPH-104 with standard therapy in patients with severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>.
45. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 // https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf.
46. 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. Vol. 181. № 2. P. 271–280.
47. 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. Vol. 395. № 10224. P. 565–574.
48. 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. Vol. 127. № 4. P. 1338–1352.
49. Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10223. P. e30–e31.
50. Kelesidis T., Mastoris I., Metsini A., Tsiodras S. How to approach and treat viral infections in ICU patients // BMC Infect. Dis. 2014. Vol. 14. ID 321.
51. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D. et al. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact // J. Infect. 2020.
52. Favalli E.G., Biggioggero M., Maioli G., Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? // Lancet Infect. Dis. 2020.

COVID-19: Rheumatological Aspects

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, G.M. Tarasova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, belovbor@yandex.ru

The infection caused by a new coronavirus, COVID-19, is regarded as an emergency of international significance by the world community. Under these conditions, it is important to determine the relationship between COVID-19 and the population of patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). These patients are known to have an increased risk of developing infections. In addition, they receive drugs that have an immunosuppressive effect.

The article discusses general aspects related to COVID-19, as well as the risk of developing this infection in IIRD. The possibility of using anti-rheumatic drugs in COVID-19 therapy is discussed.

Key words: COVID-19, immuno-inflammatory rheumatic diseases, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, hydroxychloroquine, tocilizumab, baricitinib