

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹11522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 25.03.2020

В декабре 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, расположенная в центральном регионе Китая) зарегистрирована вспышка новой инфекции, получившей рабочее название 2019-nCoV, которая быстро распространилась практически по всей территории земного шара и приняла характер пандемии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила новое название этого заболевания — коронавирусная болезнь (coronavirus disease, COVID-19), а Международный комитет по таксономии вирусов переименовал 2019-nCoV в SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2). Развитие пандемии COVID-19 не только имеет огромное социальное значение, но и привлекает внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, которые еще предстоит сформулировать. Уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), может иметь немаловажное значение для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и, возможно, будет способствовать совершенствованию их терапии. Что касается перспектив пациентов с ИВРЗ, то, хотя развитие COVID-19 при них, к счастью, еще не описано, можно полагать, что инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) способно вызывать обострение патологического процесса, а тяжелая патология иммунной системы и сопутствующие коморбидные заболевания — утяжелять течение инфекции. Поскольку, согласно современным представлениям, именно «гипериммунный» ответ, а не только действие самого вируса лежит в основе поражения легких и летальности при COVID-19, особое внимание привлекают эффекты «противоревматической» терапии, включающей глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты и «таргетные» БПВП, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19. Имеются значительные теоретические предпосылки для «репозиционирования» (drug repurposing) некоторых широко применяемых в ревматологии лекарственных препаратов для лечения COVID-19 и его осложнений. Рассматриваются перспективы изучения иммунопатологии COVID-19 и теоретические обоснования применения аминоксанолиновых препаратов, моноклональных антител к ИЛ6, а также ингибиторов Янус-киназ для профилактики осложнений и лечения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-Cov-2; острый респираторный дистресс-синдром; иммуновоспалительные ревматические заболевания.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123–132.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): A RHEUMATOLOGIST'S THOUGHTS Nasonov E.L.^{1,2}

In December 2019, an outbreak of a novel infection under the working name 2019-nCoV was registered in Wuhan (the Hubei Province located in China's central region), which has quickly spread throughout almost the entire world and become pandemic. The World Health Organization (WHO) proposed a new name coronavirus disease (COVID-19) for this disease, whereas the International Committee on Virus Taxonomy renamed 2019-nCoV as SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2). The development of the COVID-19 pandemic is not only of great social importance, but also draws the attention of a medical community to the fundamentally new clinical and fundamental problems of the immunopathology of human diseases that are yet to be formulated. The unique experience gained in rheumatology from studies of the pathogenetic mechanisms and pharmacotherapy of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) can be of great importance for deciphering the nature of the pathological processes that underlie the severe, potentially fatal complications of COVID-19, and may assist in improving their therapy. As for prospects in patients with IMIRDs, although the development of COVID-19 in the presence of IMIRDs has not yet fortunately been described, infection with SARS-CoV-2, like other viruses, can be assumed to cause an exacerbation of the pathological process, whereas severe immune system pathology and comorbidities can worsen the course of infection. Since, according to the current concepts, it is the «hyperimmune» response, and not just the effect only of the virus itself, that underlies lung damage and deaths from COVID-19, special attention is drawn to the effects of antirheumatic therapy that includes glucocorticoids, disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), biological agents, and targeted DMARDs, which can have a multidirectional effect on the course of COVID-19. There are significant theoretical prerequisites for the repurposing of some drugs widely used in rheumatology for the treatment of COVID-19 and its complications. Consideration is given to the prospects of studying the immunopathology of COVID-19 and to the theoretical justifications for the use of antimalarial 4-aminoquinolines, anti-cytokine monoclonal antibodies (mAbs), and Janus kinase inhibitors for the prevention of complications and for the treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; acute respiratory distress syndrome; immune-mediated inflammatory rheumatic diseases.

For reference: Nasonov EL. 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

Коронавирусы (*Coronaviridae* – CoV) – семейство крупных РНК-содержащих вирусов, поражающих человека и животных; их название навеяно электронно-микроскопическим «образом» вируса, напоминающим солнечную корону [1]. Описано 4 класса коронавирусов: альфа, бета, гамма и дельта. В течение последних 20 лет человечество столкнулось с двумя эпидемиями инфекции бета-коронавирусами, одна из которых была связана с вирусом SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome, SARS), возбудителем атипичной пневмонии (2002) [2], а вторая – с вирусом MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома (2015) [3]. В декабре 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, расположенная в центральном регионе Китая) зарегистрирована вспышка новой инфекции, получившей рабочее название 2019-nCoV [4], которая быстро распространилась практически по всей территории земного шара и приобрела характер пандемии [5–8]. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила новое название этого заболевания – коронавирусная болезнь (coronavirus disease, COVID-19) [5], а Международный комитет по таксономии вирусов переименовал 2019-nCoV в SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) [9]. По данным на начало апреля 2020 г., подтверждено более 1,5 млн случаев заражения SARS-CoV-2 в 187 странах и территориях, которые закончились летальными исходами более чем у 90 тыс. пациентов.

Развитие пандемии COVID-19 не только имеет огромное социальное значение, но и привлекает внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, которые еще предстоит сформулировать. Однако уже сейчас очевидно, что уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), может иметь немаловажное значение для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и, возможно, будет способствовать совершенствованию их терапии. Что касается перспектив пациентов с ИВРЗ, то, хотя развитие COVID-19 при них, к счастью, еще не описано, можно полагать, что инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) способно вызывать обострение патологического процесса [10, 11], а тяжелая патология иммунной системы и сопутствующие коморбидные заболевания – утяжелять течение инфекции. Поскольку, согласно современным представлениям,

именно «гипериммунный» ответ, а не только действие самого вируса лежит в основе поражения легких и летальности при COVID-19 [12], особое внимание привлекают эффекты «противоревматической» терапии, включающей глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и «таргетные» БПВП, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19. Более того, существуют значительные теоретические предпосылки для «репозиционирования» (drug repurposing) [13] некоторых широко применяемых в ревматологии лекарственных препаратов для лечения COVID-19 и его осложнений.

Материалы, касающиеся эпидемиологии, диагностики, клинических и лабораторных проявлений и подходов к лечению COVID-19, представлены в серии оригинальных публикаций [14–19], многочисленных обзорах [20–24] и широко освещаются в средствах массовой информации. Поэтому представляется целесообразным лишь коротко рассмотреть практические подходы к профилактике и диагностике COVID-19, которые необходимо принимать во внимание врачам-ревматологам в их клинической практике, в том числе в процессе взаимодействия с пациентами, сконцентрировав основное внимание на перспективах дальнейших клинических и научных исследований.

Клинические проявления

Вирус SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным и контактным путем, инкубационный период составляет 2–5 дней и может сопровождаться явлениями «простуды» (common cold). Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности (табл. 1). К основным симптомам в дебюте заболевания относятся лихорадка (не у всех пациентов), утомляемость, ощущение тяжести в грудной клетке, заложенность носа, чиханье, непродуктивный кашель, одышка, боль в горле, миалгии, озноб, головная боль, диарея, которые неотличимы от симптомокомплекса, наблюдаемого при других респираторных инфекциях. Однако у некоторых пациентов уже в конце первой недели болезни могут развиваться тяжелые потенциально смертельные осложнения – пневмония, ОРДС, а также поражение почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердца, центральной нервной системы (ЦНС). Патология легких при COVID-19 характеризуется массивной инфильтрацией «иммунными» клетками [25, 26] и клинически проявляется тяжелой гипоксией, для коррекции которой нередко требуется проведение респираторных процедур, включая искусственную вентиляцию легких и экстракорпоральную мембранную оксигенацию [6, 27, 28]. Особенно характерно тяжелое течение заболевания для лиц пожилого возраста, имеющих коморбидную (или мультиморбидную) патологию [29, 30]. По данным метаанализа большой группы пациентов с COVID-19 (n=46 248), тяжелое течение заболевания ассоциировалось с артериальной гипертензией [отношение шансов (ОШ) 2,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,146–3,83], диабетом, кардиоваскулярными заболеваниями (относительный риск 3,42; 95% ДИ 1,88–6,22), болезнями органов дыхания (ОШ 2,46; 95% ДИ 1,76–3,44). В целом частота летальных осложнений у госпитализиро-

Таблица 1 Клинические варианты COVID-19

Клинические типы	Симптомы
Умеренный	Отсутствие пневмонии или умеренная пневмония
Тяжелый	Одышка, частота дыхательных движений ≥ 30 в 1 мин, сатурация кислорода крови $\leq 93\%$, отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе < 300 и/или обнаружение легочных инфильтратов $> 50\%$ в течение 24–48 ч
Критический	Дыхательная недостаточность, септический шок и/или множественная органная дисфункция либо недостаточность

ванных пациентов колебалась от 3 до 11%, общая летальность достигает 3%. Необходимо особо подчеркнуть, что для ИБПЗ характерна высокая частота кардиометаболической [31, 32] и легочной коморбидности [33, 34], что в случае развития COVID-19 может способствовать снижению эффективности терапии, а тяжесть самих ИБПЗ — затруднять диагностику этой патологии. По нашим данным, полученным в рамках международного исследования **CORRONA** (COnsortium of Rheumatology Researchers Of North America) у 200 пациентов с ревматоидным артритом (РА; средний возраст — 55 лет), частота артериальной гипертензии составила 60%, у 21% имела место ишемическая болезнь сердца [35].

Диагностика

Дифференциальная диагностика COVID-19 должна проводиться со всеми респираторными вирусными инфекциями (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, другие коронавирусы), микоплазменной, хламидийной и бактериальными инфекциями, и она затруднена из-за отсутствия характерных для COVID-19 клинических проявлений и нарушений, выявляемых при использовании рутинных лабораторных тестов [36]. Принимая во внимание отсутствие специфической противовирусной терапии и невозможность вакцинации, ранняя диагностика COVID-19 крайне необходима для немедленной изоляции пациента от здоровой популяции с целью не допустить распространения инфекции. При подозрении на развитие COVID-19 необходимо учитывать наличие перечисленных выше неспецифических симптомов (однако нередко инфекция протекает бессимптомно) и, что особенно важно, анамнестические данные о пребывании в странах, в которых зарегистрирована эпидемия COVID-19, самих пациентов или лиц, с которыми они контактировали.

Лабораторные нарушения при COVID-19 также неспецифичны, но имеют важное значение для оценки прогноза заболевания [37]. У «тяжелых» пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, наблюдается более выраженное (1,5–3-кратное) увеличение уровней следующих показателей по сравнению с пациентами, не требующими госпитализации: лейкоцитов, нейтрофилов (в сочетании с относительной и абсолютной лимфопенией), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, креатинина, сердечного тропонина, D-димера, прокальцитонина. Следует подчеркнуть, что увеличение концентрации прокальцитонина отражает не персистенцию вируса, а присоединение бактериальной инфекции. Полагают, что исследование новых биомаркеров сепсиса у пациентов с COVID-19 может иметь важное значение для ранней диагностики сопутствующей бактериальной инфекции и оценки риска летальности [38, 39].

Отмечена связь между летальностью и патологией свертывания крови — увеличением протромбинового времени, повышением концентрации D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена [40, 41], а также тромбоцитопенией [42]. Примечательно, что развитие синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции имело место у 2/3 погибших пациентов и только у 6% выживших [41]. Таким образом, исследование «коагуляционных» тестов должно входить в стандарты мониторинга пациентов с COVID-19.

Для подтверждения диагноза COVID-19 необходимо проведение анализа РНК вируса SARS-Cov-2 с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в комбинации с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в мазках из носоглотки или ротоглотки [43, 44]. Следует, однако, обратить внимание на трудности, возникающие при сборе образцов, их транспортировке, хранении, а также на то, что в начале заболевания положительные результаты ПЦР определяются только у 30–60% пациентов. Все это вместе взятое ограничивает использование этого теста для ранней диагностики инфекции [45]. В настоящее время в России зарегистрировано несколько тест-систем для ПЦР-диагностики инфекции SARS-Cov-2. Наиболее часто используют тест-систему ГНЦ «Вектор», однако до настоящего времени в открытой печати материалы, касающиеся ее чувствительности и специфичности, не опубликованы. Следует обратить внимание, что недостаточная чувствительность («ложноотрицательные» результаты) делает невозможным выявление заболевания в ранней стадии или может приводить к преждевременной выписке пациента из стационара, а низкая специфичность («ложноположительные» результаты) — к гипердиагностике, связанной с распространением среди населения нескольких сезонных коронавирусов, вызывающих лишь легкую патологию верхних дыхательных путей, не требующую изоляции пациентов.

Имеются данные о том, что компьютерная томография (КТ) высокого разрешения позволяет выявлять типичные рентгенографические изменения в легких («матовое стекло», множественные участки консолидации и/или периферические интерстициальные изменения) почти у всех пациентов с COVID-19 [46], в том числе и при отрицательных результатах ПЦР [47–52]. В то же время следует обратить внимание на сложность интерпретации результатов КТ в случае развития COVID-19 у пациентов с ИБПЗ, у которых, как уже отмечалось, имеет место высокая частота коморбидной легочной патологии.

Для ревматологов особое значение имеет тот факт, что некоторые клинические проявления и лабораторные нарушения, наблюдаемые при COVID-19, могут иметь место в дебюте или при обострении ИБПЗ. К ним относятся артралгии, миалгии, цитопении (лейкопения, в первую очередь лимфопения), тромбоцитопения, острая интерстициальная пневмония, миокардит, венозный тромбоз, увеличение концентрации острофазовых белков, D-димера, ферритина и антифосфолипидных антител.

Перспективы противовоспалительной фармакотерапии

Поскольку, как уже отмечалось, специфические противовирусные препараты для лечения COVID-19 не разработаны [53, 54], ведение пациентов основано на симптоматической и эмпирической противовирусной терапии (ее эффективность не доказана) и, при необходимости, применении интенсивных методов лечения. Центральное место в симптоматической терапии занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), значение которых детально рассмотрено в обзоре А.Е. Каратеева*. В то

*Доступен по ссылке: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2858>

же время высокая летальность у пациентов с COVID-19, связанная с развитием тяжелого поражения легких и системной полиорганной патологии, привлекла внимание к роли иммунных механизмов в развитии осложнений коронавирусной инфекции [12, 55] и возможностям противовоспалительной терапии для их предотвращения и лечения. В контексте обсуждаемых нами практических проблем речь в первую очередь идет о 4-аминохинолиновых («антималарийных») препаратах и ГК.

Напомним, что хлорохин и гидроксихлорохин, синтетические производные хинина (4-аминохинолиновые препараты), применяются в медицине более 70 лет — вначале для лечения малярии, а затем и широкого круга ИВРЗ [56]. На молекулярном уровне действие аминохинолиновых препаратов связано с изменением локального внутриклеточного pH в фагоцитирующих клетках, интерференции с активностью лизосом и аутофагией, нарушением стабильности их биомембран, модуляции активности нескольких сигнальных путей и факторов транскрипции. На клеточном уровне эти препараты за счет разнообразных недостаточно изученных механизмов (включая перечисленные выше) ингибируют функцию «иммунных» клеток: дендритные и антигенпрезентирующие клетки (моноциты, макрофаги, В-клетки). Конкретные иммунные эффекты 4-аминохинолинов связаны с подавлением экспрессии молекул класса II главного комплекса гистосовместимости, презентации антигенов, иммунной активации (снижение экспрессии CD154 на мембране Т-клеток), синтеза «провоспалительных» цитокинов, в том числе интерлейкина 1 (ИЛ1), фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ (ИФН γ), сигнальных путей, ассоциирующихся с Толл-подобными рецепторами 7 (Toll-like receptor — TLR7) и TLR9 моноцитов/макрофагов, в том числе cGAS (cyclic GMP-AMP synthase)-SING (stimulator of interferon genes), регулирующих транскрипцию генов ИФН типа I (и других «провоспалительных» генов), играющих фундаментальную роль в развитии ИВРЗ [57]. Примечательно, что наряду с антималарийным и иммуномодулирующим эффектами продемонстрирована способность аминохинолиновых препаратов подавлять развитие грибковой и вирусной инфекции, в том числе широкого спектра РНК-содержащих вирусов, вируса иммунодефицита человека, SARS-CoV-1 [58–60]. Потенциальные механизмы, определяющие антивирусную активность аминохинолиновых препаратов, суммированы в обзоре [59]. Все это вместе взятое послужило основанием для репозиционирования аминохинолиновых препаратов для профилактики и лечения COVID-19 [61–65], предварительные данные об эффективности которых обобщены в систематическом обзоре, включающем 6 исследований [65]. Оказалось, что лечение хлорохином приводит к более быстрому исчезновению лихорадки, улучшению функции легких (по данным КТ) и сокращению периода выздоровления по сравнению с контрольной группой. Оптимальный режим дозирования и продолжительность терапии аминохинолиновыми препаратами при COVID-19 не известны, но, вероятно, не отличаются от общепринятой в ревматологии тактики применения этих препаратов. Хотя лечение аминохинолиновыми препаратами характеризуется очень хорошим профилем безопасности, необходимо помнить о возможности развития нежелательных лекарственных

реакций (НЛР), в том числе тошноты, рвоты, диареи, миопатии, нарушения ритма и проводимости сердца (в первую очередь уменьшение интервала QT) и ретинопатии. Следует, однако, подчеркнуть, что НЛР (в первую очередь, наиболее серьезное осложнение — ретинопатия) возникают главным образом при длительном приеме (>10 лет) высоких ежедневной (>5 мг/кг) и кумулятивной (600–1000 г) доз аминохинолиновых препаратов и при наличии тяжелого нарушения функции почек.

Место терапии ГК при COVID-19 не ясно [28, 66, 67]. В ревматологии накоплен огромный позитивный опыт применения ГК, в том числе и для лечения «критических» жизнеугрожающих осложнений ИВРЗ [68, 69]. Это определяется чрезвычайно широким спектром их противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [70], но лимитируется развитием НЛР, в первую очередь при использовании ГК в высоких дозах и в течение длительного времени [71]. Потенциально ГК могут блокировать синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках «цитокинового шторма» (см. ниже) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса [14]. Материалы метаанализов и систематических обзоров свидетельствуют о благоприятном влиянии короткого курса ГК в низких или средних дозах на течение септического шока и ОРДС с рефрактерной гипоксемией, в том числе связанной с SARS-CoV и MERS-CoV [72–75]. В то же время имеются данные о том, что лечение ГК пациентов, страдающих MERS-CoV, не приводит к снижению летальности, вызывает увеличение вирусной нагрузки и замедление клиренса РНК MERS-CoV [66, 76], а при гриппозной пневмонии может вызывать увеличение летальности [67]. Однако вирусная нагрузка не коррелирует с нарастанием тяжести заболевания [14, 77], а в большинстве исследований, в которых получены отрицательные результаты, использовались высокие дозы ГК. В настоящее время запланировано рандомизированное клиническое исследование (РКИ), посвященное оценке эффективности короткого курса низких/умеренных доз ГК у пациентов с COVID-19 [78]. Тем не менее, согласно рекомендациям ВОЗ, применение ГК не входит в стандарты лечения ОРДС при COVID-19 [79].

В свете проблем иммунопатологии COVID-19 большой интерес вызывает возможность развития у многих пациентов «гипериммунной» патологии, напоминающей синдром «цитокинового шторма» [80, 81] (табл. 2). Патогенетическими разновидностями этого синдрома являются вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) взрослых [82], синдром активации макрофагов (САМ) [83, 84] и синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) онкологических заболеваний [85]. Следует напомнить, что САМ — хорошо известное тяжелое осложнение ИВРЗ у детей и взрослых, включая системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), болезнь Стилла взрослых, а также системную красную волчанку (СКВ), спондилоартрит и т. д. [80]. В качестве основных клинико-лабораторных проявлений этих патологических состояний выступают интермиттирующая лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, поражение легких (включая ОРДС). Патогенетическую основу синдрома составляет гиперпродукция

широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, характеризующих активацию врожденного иммунитета, Th1- и Th17-типов иммунного ответа: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ФНО α , ИФН γ -индуцибельного белка 10, ИФН α и ИФН β , моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), макрофагального воспалительного белка 1 α (МВБ1 α), хемокинов (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.). Примечательно, что сходный профиль гиперпродукции цитокинов и хемокинов наблюдается при тяжелом течении COVID-19, ассоциирующемся с неблагоприятным прогнозом заболевания [14]. Подтверждением активации Th17-типа иммунного ответа является увеличение в периферической крови пациентов с COVID-19 числа высоко патогенных CCR4+CCR6+Th17-клеток [25, 86]. Ранее биомаркеры, отражающие Th17-тип иммунного ответа, обнаружены при MERS-CoV, SARS-CoV и гриппе [87–89]. В других исследованиях было показано, что при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 с поражением легких в периферической крови наблюдается накопление «патогенных» Т-клеток, синтезирующих ГМ-КСФ, который, активируя CD14+CD16+ «воспалительные» моноциты, индуцирует продукцию ИЛ6 и других «провоспалительных» медиаторов [90]. С клинической точки зрения важное значение имеет тот факт, что увеличение концентрации ИЛ6, а также ферритина и D-димера (лабораторные биомаркеры «цитокинового шторма») коррелирует с тяжестью COVID-19 и риском летального исхода болезни [91, 92]. Таким образом, развитие «цитокинового шторма» следует рассматривать в качестве важнейшего патогенетического компонента жизнеугрожающих осложнений у пациентов с COVID-19.

Все это вместе взятое позволяет обсуждать перспективы инновационных методов противовоспалительной терапии (в первую очередь ГИБП), широко применяемых при ИВРЗ (или находящихся в стадии разработки), для лечения тяжелых форм COVID-19 (табл. 3). Например, имеются данные о том, что блокирование «провоспалительного» цитокина ИЛ1 с использованием рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ1 (анакинры) улучшает выживаемость пациентов с «гипервоспалением» на фоне сепсиса [93] и пациентов с вторичным ГЛГ [94]. Подавление ИЛ6 [95–98] и ИЛ1 [99] с использованием моноклональных антител (мАТ) рассматривается как перспективный метод лечения синдрома «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности гуманизированных мАТ к ИЛ6-рецепторам – тоцилизумаба (ТЦЗ) – у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [100]. В исследовании было включено 20 пациентов, у 15 из которых после однократной инфузии ТЦЗ отмечены

снижение потребности в кислородной терапии, нормализация температуры тела, нормализация концентрации С-реактивного белка (СРБ), уровня лимфоцитов. Запланировано РПКИ ТЦЗ [Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 – TACOS] (ClinicalTrials.gov: NCT04306705) для лечения пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19 и увеличением концентрации ИЛ6. Разработаны предварительные рекомендации, касающиеся применения ТЦЗ для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых подозревается развитие синдрома «цитокинового шторма». К основным положениям этого документа относятся следующие: мультидисциплинарный подход, основанный на консенсусе специалистов – реаниматологов, гематологов, инфекционистов и ревматологов; доказательства развития «гипервоспаления», в том числе увеличение концентрации ИЛ6, ферритина, высокое значение HScore (reactive hemophagocytic syndrome diagnostic score; <http://saintantoine.aphp.fr/score>) в динамике; исключение других форм инфекционной патологии, кроме SARS-CoV2. Рекомендуются дозы ТЦЗ составляют 400 мг (масса тела пациента 50–60 кг), 600 мг (60–85 кг) и 800 мг (>85 кг). В процессе лечения необходимо мониторировать концентрацию ферритина, уровень тромбоцитов, ИЛ6, АСТ/АЛТ, фибриногена, прокальцитонина и СРБ. Запланировано РКИ (NCT02780583), предметом которого будет применение анакинры для лечения синдрома «цитокинового шторма» у детей и взрослых. Кроме того, получены данные об эффективности блокады ИЛ18 у детей с редким генетически детерминированным аутовоспалительным заболеванием (NLRC4-ассоциированная инфламмасоматия), протекающим с синдромом «цитокинового шторма» [101]. мАТ к ИФН γ прошли регистрацию Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения семейного ГЛГ и проходят клинические испытания для лечения вторичных форм этой патологии [102].

Другое направление фармакотерапии COVID-19 связано с использованием низкомолекулярных химиче-

Таблица 2 Клинические проявления у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и их связь с критериями синдрома «цитокинового шторма»

Критерии HLH-04 [110]	HScore [111]	Клинические проявления COVID-19 [14, 16–19]
Лихорадка	Лихорадка	+
Спленомегалия	Спленомегалия	Нет данных
	Гепатомегалия	Нет данных
Анемия	Анемия	+
Тромбоцитопения	Тромбоцитопения	+
Нейтропения	Нейтропения	+
Гипертриглицеридемия	Гипертриглицеридемия	Нет данных
Гипофибриногенемия	Гипофибриногенемия	+
Гемофагоцитоз	Гемофагоцитоз	Нет данных
Снижение содержания ЕК-клеток		Нет данных
Гиперферритинемия	Гиперферритинемия	+
Увеличение уровня растворимых CD25	Увеличение уровня растворимых CD25	Нет данных

Примечание. HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis (ГЛГ); HScore – reactive hemophagocytic syndrome diagnostic score (счет реактивного ГЛГ); ЕК-клетки – естественные киллерные клетки.

Таблица 3 Роль цитокинов в развитии ИВРЗ и синдрома «цитокинового шторма»

Цитокины	Клетки	Клеточные мишени и эффекты	Патогенетическое значение	Сигнальный путь	Синдром «цитокинового шторма»	Регистрация препаратов
ФНО α	Моноциты Макрофаги	Лейкоциты: синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ Эндотелий: неоваскуляризация Лимфоциты: ингибция T _{рег}	Воспаление Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения	TRAF2, NF- κ B	+	Ингибиторы ФНО α (мАТ, РБ): РА, АС, псориаз, ПсА
ИЛ6	Моноциты Макрофаги Стромальные клетки	T-клетки: пролиферация, выживаемость, дифференцировка Th17-клеток, подавление T _{рег} В-клетки: выживаемость, синтез антител Гепатоциты: синтез острофазовых белков	Воспаление Системные эффекты: нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники	JAK1, JAK2 STAT1, STAT3	+	Ингибиторы ИЛ6 (мАТ); РА, ГКА, системный ЮИА Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)
ИЛ1 α/β	Моноциты Макрофаги Дендритные клетки	Лейкоциты: активация Синовиальные фибробласты T-клетки: дифференцировка Th17-клеток Эндотелий: вазодилатация Хондроциты: синтез матриксных металлопротеиназ	Воспаление Системные эффекты: лихорадка, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения Синергические эффекты с ФНО α и ИЛ6	MyD88, IRAKs, TRAFs	+	Ингибиторы ИЛ1 (мАТ, РБ): высокая эффективность при системной ЮИА и аутовоспалительных заболеваниях
ИЛ17 A/F	Th17-клетки Нейтрофилы Врожденные иммунные клетки Врожденные ЕК-клетки	Миелоидные клетки: хемотаксис Нейтрофилы: хемотаксис Эндотелий: неоваскуляризация	Воспаление ?	MAPK, C/EBP β , NF- κ B	+	Ингибиторы ИЛ17A (мАТ): псориаз, ПсА, АС
ИЛ23	Макрофаги Дендритные клетки	Th17-клетки: развитие, стабилизация, экспансия, индукция синтеза ИЛ21 и ИЛ22	Th17-иммунный ответ	TYK2, JAK2 STAT3, STAT4	Нет данных	Ингибиторы ИЛ23/12 и ИЛ23 (мАТ): Псориаз, ПсА Ингибиторы JAK (барицитиниб)
ИЛ21	Th17-клетки, Th2-клетки, ЕК-клетки, T-фолликулярные клетки	В-клетки: созревание Плазматические клетки: синтез антител	Не установлена	JAK1, JAK3 STAT5, STAT3	Нет данных	Ингибиторы ИЛ21 (мАТ): нет данных Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб)
ИЛ12	Макрофаги Дендритные клетки	Th1-клетки	Клеточный иммунный ответ, пластичность Th17-клеток	JAK2, TYK2 STAT4	+	Ингибиторы ИЛ23/12 (мАТ): псориаз, ПсА, СКВ (фаза II) Ингибиторы JAK (барицитиниб)
ГМ-КСФ	Моноциты Макрофаги Лимфоциты Стромальные клетки	Миелоидные клетки: дифференцировка, пролиферация Макрофаги: провоспалительный фенотип Дендритные клетки: активация	Воспаление Боль	JAK2	+	Ингибиторы ГМ-КСФ (мАТ) РА (фаза II) Ингибиторы JAK (барицитиниб)
ИФН $\alpha/\beta/\gamma$	Плазматоцитоподобные дендритные клетки	CD8+ клетки: цитотоксичность ЕК-клетки: цитотоксичность Th1-клетки: поляризация В-клетки: дифференцировка, переключение изотипа IgG	Воспаление	JAK1, TYK2 STAT1, STAT2, STAT3	?	Ингибиторы ИФН типа I (мАТ) Нет данных Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)
ИЛ18	Иммунные и не иммунные клетки	Индукцирует Th1-клетки (+ИЛ12): ИФН γ ЕК-клетки (+ИЛ2): ИФН γ Th2-клетки: ИЛ3, ИЛ9, ИЛ13	Воспаление Аллергия	MyD88, IRAKs, NF- κ B	+	Ингибиторы ИЛ18 (рекомбинантный ИЛ18-связывающий белок) Нет данных

Примечание. РБ – рекомбинантные белки; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; ГКА – гигантоклеточный артериит; JAK – Janus kinases; TYK – tyrosine-protein kinase; T_{рег} – T-регуляторные клетки; TRAF2 – TNF receptor-associated factor 2; PI3K – phosphoinositide-3-kinase–protein kinase B/Akt; C/EBP β – CCAAT/enhancer-binding protein beta; NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; MyD88 – myeloid differentiation primary response gene 88; MAPK – mitogen-activated protein kinase; IRAK1 – interleukin-1 receptor-associated kinase; CXCR – C-X-C chemokine receptor; CXCL – C-X-C chemokine ligand.

ски синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы — Janus-киназы (JAK), которые обладают чрезвычайно широким спектром противовоспалительных [103, 104], а возможно, и противовирусных эффектов. Следует напомнить, что механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетку определяется рецептор-опосредованным фагоцитозом, в реализации которого участвует ангиотензинпревращающий фермент 2, экспрессирующийся на мембране альвеолярных эпителиальных клетках легких, а также почек, кровеносных сосудов и почек [105]. Регулятором эндоцитоза является представитель семейства NAK (Numb-associated family of protein kinases) — AP2-ассоциированная протеин-киназа 1 (AAK1), разрушение которой блокирует пассаж вируса внутрь клеток и внутриклеточную сборку вирусных частиц [106]. Недавно было установлено, что наряду с некоторыми онкологическими препаратами (сунитиниб, эрлотиниб) в роли специфического ингибитора AAK1 может выступать ингибитор JAK 1/2 барицитиниб, который, кроме того, связывается с циклин G-ассоциированной киназой, также участвующей в регуляции эндоцитоза [107]. Примечательно, что другие ингибиторы JAK (тофацитиниб, а также руксолитиниб), хотя и обладали противовоспалительной активностью, сходной с барицитинибом, не ингибировали AAK1 [108]. Способность к двойной ингибиции — эндоцитозу вируса и сигнализации JAK-зависимых «провоспалительных» цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе

синдрома «цитокинового шторма», а также накопленные в процессе лечения ИВРЗ многочисленные данные, касающиеся хорошего профиля безопасности, делают барицитиниб весьма перспективным препаратом для профилактики и лечения осложнений COVID-19. В настоящее время получены первые данные, свидетельствующие об эффективности руксолитиниба (как и барицитиниба, ингибирующего JAK 1/2) у взрослых пациентов с вторичным ГЛГ [109]. Это позволяет предположить, что именно противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, а не противовирусная активность, определяют эффективность ингибиторов JAK при лечении синдрома «цитокинового шторма», связанного с вирусными инфекциями.

Хочу надеяться, что 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.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор самостоятельно разработал концепцию статьи и подготовил рукопись. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology. 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.
- Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8:S9-14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x
- Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Available at: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed 16.02.2020).
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020 Jan 16. doi: 10.1002/jmv.25678
- WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report — 52. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation 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
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed 05.03.2020).
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronaviruses: the species and its virus — a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 2020 Feb 11. doi: 10.1101/2020.02.07.937862
- Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8). pii: E762. doi: 10.3390/v11080762
- Joo YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9
- Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32. doi: 10.1002/jmv.25685
- Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. 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
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 (pub. online 2020 March 3). doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):P507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Lei C, Huigo L, Wei L, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis*. 2020 Feb;43:E005.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 24. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
- Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x

21. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766
22. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Mar 12. doi: 10.1002/jmv.25757
23. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020 Mar 3:102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434
24. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al.; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
25. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological finding of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020. (Pub. Feb 18, 2020). doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
26. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020. doi: 10.20944/preprints202002.0220.v2
27. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14;9(1):558-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644
28. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):18. doi: 10.1038/s41572-019-0069-0
29. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020 Mar 21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
30. Yang J, Sheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systemic reviews and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
31. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(4):362-5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):362-5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365 (In Russ.)].
32. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(8):461-74. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
33. Arrossi AV. Pulmonary Pathology in Rheumatic Disease. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):667-77. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.011
34. Antin-Ozerkis D, Hinchcliff M. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evaluation and management. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):617-36. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.008
35. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):283-9. doi: 10.14412/1995-4484-2014-283-289 [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):283-9. doi: 10.14412/1995-4484-2014-283-289 (In Russ.)].
36. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus [2019-nCoV] infected pneumonia. *Mil Med Res.* 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
37. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020. doi: org/10.1515/ccim-2020-0198
38. Lippi G. Sepsis biomarkers: past present and future. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:1281-3. doi: 10.1515/cclm-2018-1347
39. Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):333-8. doi: 10.14412/1995-4484-2019-333-338 [Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Role of biomarkers in the diagnosis of bacterial infections in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):333-8. doi: 10.14412/1995-4484-2019-333-338 (In Russ.)].
40. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
41. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/jth.14768
42. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar 13. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
43. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 14;9(1):582-5. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265
44. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 20:1-26. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095
45. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. doi: 10.1515/cclm-2020-0285
46. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020. doi: 10.1148/radio.202002030
47. Huang O, Liu T, Huang L, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology.* 2020. doi: 10.1148/radiol.202000330
48. Xie X, Zghong Z, Zhao M, et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* 2020. doi: 10.1148/radiol.202000343
49. Tao Ai, Zhenlu Yang, Hongyan Hou, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;200642. doi: 10.1148/radiol.202000642
50. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020 Mar 10:200823. doi: 10.1148/radiol.202000823
51. Yan Li, Liming Xia Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in diagnosis and management. *Am J Roentgen.* 1-7. doi: 10.2214/AJR.20.22954
52. Han R, Huang L, Jiang H, et al. Early clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 17:1-6. doi: 10.2214/AJR.20.22961
53. Liu C, Zhou Q, Li Y, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related coronavirus diseases. *ACS Cent Sci.* 2020. doi: 10.1021/acscentsci.0c00272
54. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Mar 18:1-7. doi: 10.1080/21645515.2020.1735227

55. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
56. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-66. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
57. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 (In Russ.)].
58. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infection in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:297-308.
59. 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 11:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
60. Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J Clin Virol.* 2001;20:137-40. doi: 10.1016/S1386-6532(00)00140-2
61. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020;30:269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
62. 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 Feb. doi: 10.5582/bst.2020.01047
63. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Mar 20. doi: 10.1093/jac/dkaa114
64. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0. eCollection 2020.
65. 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 Mar 10. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
66. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395:473-5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
67. 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;23:99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8
68. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol.* 2019 Jul 24;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744. eCollection 2019.
69. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2020. doi: 10.1038/s415840020-0371-y
70. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017. doi: 10.1038/nri2017.1
71. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457-65. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
72. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, et al. Immune effects of corticosteroids in sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:1736. doi: 10.3389/fimmu.2018.01736
73. Rygard SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018 Jul;44(7):1003-16. doi: 10.1007/s00134-018-5197-6
74. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):829-40. doi: 10.1007/s00134-015-4095-4
75. Chan ED, Chan MM, Chan MM, Marik PE. Use of glucocorticoids in the critical care setting: Science and clinical evidence. *Pharmacol Ther.* 2020;206:107428. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107428
76. Arabi YM, Mandouran Y, Al-Hameed F, et al. Glucocorticoid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.* 2018;197L757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC
77. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361:1767-72. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5
78. Zhou Y-H, Qin Y-Y, Lu Y-Q, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J.* 2020. doi: 10.1097/CM9/0000000000000791
79. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus [nCoV] infection is suspected. 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) (accessed 09.02.2020).
80. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum.* 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
81. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. *J Interferon Cytokine Res.* 2020;40(1):19-23. doi: 10.1089/jir.2019.0085
82. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383:1503-16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
83. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019 Feb 1;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
84. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol.* 2019 Jan 31;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055
85. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9
86. Wu D, Yang XO. Th17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *J Microb Immun Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005
87. Faure E, Poissy J, Goffard C, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside. *PLoS One.* 2014;9:e88776. doi: 10.1371/journal.pone.0088716
88. Josset L, Menachery VD, Graliski LE, et al. Cell host response to infection with novel human coronavirus EMC predict potential antiviral and important differences with SARS coronavirus. *mBio.* 2013;4:e00165-00113. doi: 10.1128/mBio.00165-13
89. Bermejo-Martin JE, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care.* 2009;13:R201. doi: 10.1186/cc8208
90. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Abberant pathogenic GM-CSF+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocyte in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.945576
91. 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

92. 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
93. Shakoory 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;44:275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
94. Elseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum.* 2020 Feb;72(2):326-34. doi: 10.1002/art.41103
95. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (In Russ.)].
96. Koch C, Barrett D, Teachey T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Exp Rev Clin Immunol.* 2019;15:813-22. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904
97. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med.* 2019;24(6):739-48. doi: 10.1038/s41591-018-0036-4
98. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1507-17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222
99. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med.* 2018;24:731-8. doi: 10.1038/s41591-018-0041-7
100. Xu X, Han M, Sun W, et al. Effective treatment of Severe COVID-19 patients with tocilizumab. ChinaXiv (internet) 2020 Mar 5. Available at: <https://ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
101. Canna SW, Girard C, Malle L, et al. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1698-701. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.022
102. Lounder DT, Bin Q, de Min C, Jordan MB. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumab despite severe concurrent infections. *Blood Adv.* 2019 Jan 8;3(1):47-50. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025858
103. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16. Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
104. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
105. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv.* 2020 (pub. online Jan 26). doi: 10.1101/2020.01.26.919985
106. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 (pub. online Jan 30). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
107. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
108. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 27. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
109. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019;2(6):e630-e637. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5
110. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039
111. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2014;66(9):2613-20. doi: 10.1002/art.38690

Насонов ЕЛ. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>