

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания

Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

Насонов Е.Л.^{1,2}, Лиля А.М.¹, Мазуров В.И.², Белов Б.С.¹, Каратеев А.Е.¹, Дубинина Т.В.¹, Никитинская О.А.¹. по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», ²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, ²Кафедра терапии с курсом ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Введение

Коронавирусы (Coronaviridae - CoV) - семейство крупных РНК-содержащих вирусов, поражающих человека и животных, их название навеяно электронно-микроскопическим «образом» вируса, напоминающим солнечную корону. Описано 4 класса коронавирусов: альфа, бета, гамма и дельта. В течении последних 20 лет человечество столкнулось с 2 эпидемиями инфекции бетакоронавирусами, одна из которых была связана с вирусом SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome – SARS), возбудителем атипичной пневмонии (2002 г), а вторая - вирусом MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома (2015 год). В декабре 2019 года 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. В феврале 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предложили новое название этого заболевания - коронавирусная болезнь (coronavirus disease) 2019 – COVID-19, а Международный комитет по таксономии вирусов переименовал 2019-nCov в SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). По данным на 21 марта 2020 г. подтверждено более 3000000 случаев заражения SARS-Cov-2, в 187 странах и территориях, которые закончились летальными исходами у более, чем 12000 пациентов.

Цель рекомендаций: сформулировать основные положения, касающиеся диагностики и тактики ведения пациентов с ревматическими заболеваниями, имеющими риск заболеваемости COVID-19

Клинические проявления

- Вирус SARS-Cov-2 передается воздушно-капельным и контактным путем, инкубационный период составляет 2-5 дней (до 14 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
- Основные симптомы в дебюте заболевания (неотличимы от симптомокомплекса, наблюдаемого при других респираторных инфекциях):
 - лихорадка (не у всех пациентов)
 - утомляемость
 - ощущение тяжести в грудной клетке
 - заложенность носа
 - чихание
 - непродуктивный кашель
 - одышка
 - боль в горле
 - миалгии
 - озноб
 - головная боль
 - диарея
- У некоторых пациентов уже в конце первой недели болезни (или в любой период болезни) развиваются тяжелые осложнения, которые могут привести к летальному исходу:
 - пневмония
 - ОРДС
 - поражении почек, желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы
 - полиорганная недостаточность
- Развитие ОРДС проявляется тяжёлой гипоксией, для коррекции которой нередко требуется проведение реанимационных мероприятий, включая искусственную вентиляцию лёгких и экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) и осложняется синдромом «цитокинового шторма», являющегося основной причиной летальности
- Особенно часто тяжелое течение заболевания наблюдается у лиц пожилого возраста, имеющих коморбидную (или мультиморбидную) патологию
 - артериальная гипертензия
 - сахарный диабет типа II
 - кардиоваскулярные заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, артериальная легочная гипертензия)
 - болезни органов дыхания

- Частота летальных осложнений у госпитализированных пациентов колебалась от 3% до 11%, общая летальность достигает 3%.

Диагноз и дифференциальный диагноз (таблица 1)

- Дифференциальная диагностика COVID-19 должна проводиться со всеми респираторными вирусными инфекциями (грипп, парагрипп, вирус респираторного синтиция, аденовирус, другие коронарновирусы), 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
- **Принимая во внимание отсутствие специфической противовирусной терапии, 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, свидетельствующие о пребывания в странах, в которых зарегистрирована эпидемия COVID-19, самих пациентов, или лиц, с которыми они контактировали.**
- Лабораторные нарушения при COVID-19 не специфичны, но имеют важное значение для оценки прогноза заболевания.
- У «тяжелых» пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, наблюдается более выраженное (1.5-3 кратное) увеличение уровня следующих параметров, по сравнению с пациентами, не требующими госпитализации - лейкоцитов, нейтрофилов (в сочетании с относительной и абсолютной лимфопенией), аланиновой и аспарагиновой трансаминазы (АЛТ/АСТ), общего билирубина, креатинина, сердечного тропонина, Д-димера, прокальцитонина.
- увеличение концентрации прокальцитонина отражает не персистенцию вируса, а присоединение бактериальной инфекции.
- Для подтверждения диагноза COVID-19 необходимо проведение анализа РНК вируса SARS-CoV-2 с использованием полимеразной цепной реакция (ПЦР) в реальном времени в комбинации с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в мазках из носоглотки или ротоглотки.
- обратить внимание на то, что недостаточная «чувствительность» («ложноотрицательные» результаты) затрудняет диагностику 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 легкую патологию верхних дыхательных путей, не требующую изоляции пациентов.

- Компьютерная томография (КТ) с высоким разрешением позволяет выявлять типичные рентгенографические изменения в легких («матовое» стекло, множественные участки консолидации и/или периферические интерстициальные изменения) почти у всех пациентов с COVID-19, в том числе и при отрицательных результатах ПЦР
- обратить внимание на сложность интерпретации результатов КТ в случае развития COVID-19 у пациентов с ИВРЗ, у которых имеет место высокая частота коморбидной легочной патологии в рамках основного заболевания.
- Клинические варианты COVID-19 представлены в таблице 2

Таблица 1. Критерии подозрения COVID-19 при скрининге

Клинические проявления		Эпидемиологический риск
Лихорадка или симптомы инфекции нижних дыхательных путей (кашель, затруднение дыхания и др.)	+	Любой человек (включая медицинского работника), который имел тесный контакт с пациентом, у которого имеет место подтвержденная инфекция COVID-19 за 14 дней до появления первых симптомов заболевания
Лихорадка или симптомы инфекции нижних дыхательных путей (кашель, затруднение дыхания и др.), по тяжести, требующие госпитализации	+	Пребывание в странах, в которых имеет место эпидемия COVID-19, в предшествующие 14 дней до появления первых симптомов заболевания, в анамнезе
Лихорадка в сочетании с тяжелым поражением легких (пневмония, ОРДС), требующими госпитализации не зависимо от потенциальных причин этих состояний (например, грипп)	+	Не зависимо от эпидемиологического анамнеза

Примечание: тесный контакт: нахождение от человека, инфицированного COVID-19 на расстоянии менее 2-х метров в течении длительного времени

Таблица 2. Клинические варианты COVID-19

Клинические типы	Симптомы
Умеренный	Отсутствие пневмонии или легкая/умеренно тяжелая пневмония*
Тяжелый	Одышка, частота дыхательных движений ≥ 30 в минуту, сатурацию кислорода крови $\leq 93\%$, парциальное давление кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе < 300 и/или обнаружение легочных инфильтратов $> 50\%$ в течении 24-48 часов
Критический	Дыхательная недостаточность, септический шок, и/или множественная органная дисфункция или недостаточность

*Примечание: 1. Легкая пневмония: Частота дыхания менее 25 в минуту, частота пульса менее 90 в минуту. Поражены 1-2 сегмента или доля, интоксикация не выражена, температура тела до 38С. 2. Средней степени: Частота дыхания более 25 в минуту, частота пульса около 100 в минуту. Температура тела до 39С, умеренно выражена интоксикация, нет осложнений. Поражение в пределах доли.

• Некоторые клинические проявления и лабораторные нарушения, наблюдаемые при COVID-19, могут иметь место в дебюте или при обострении ИВРЗ.

- артралгии
- миалгии
- лихорадка
- цитопении (лейкопения, в первую очередь лимфопения)
- тромбоцитопения
- острая интерстициальная пневмония
- миокардит
- венозный тромбоз
- сетчатое ливедо
- увеличение концентрации острофазовых белков (С-реактивный белок), Д- димера, ферритина
- увеличение концентрации антифосфолипидных антител.

• Пациенты ИВРЗ составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни (таблица 3 и таблица 4)

Таблица 3. Стратификация риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Факторы риска	Счет
Прием глюкокортикоидов в дозе > 20 мг (0.5 мг/кг) в день в течении более 4 недель	3

Прием глюкокортикоидов в дозе > 5 мг преднизолона, но меньше < 20 мг (или его эквивалентных препаратов) в день в течении более 4 недель	2
Прием циклофосфамида в любой дозе перорально или внутривенно в течении предшествующих 6 месяцев	3
Прием метотрексата в дозе < 20 мг/неделя	1
Прием одного сБПВП (лефлуномид, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин А, такролимус), ГИБП или тБПВП	1 или 2
Прием двух и более сБПВП, ГИБП или тБПВП	2
Прием одного сБПВП, ГИБП или тБПВП в комбинации с глюкокортикоидами в дозе < 10 мг в день	3
Прием гидроксихлорохина или сульфасалазина	0
Любой, перечисленный фактор риска (коморбидная или мультиморбидная патология): возраст > 70 лет, сахарный диабет, заболевание легких, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хронические заболевания легких, почек, центральной нервной системы, избыточная масса тела ($ИМТ = \text{Вес} / \text{Рост}^2$) > 40	1
Высокая активность патологического процесса	2
Легочная артериальная гипертензия	3
Счет 3 и более – очень высокий риск Счет 2 – высокий риск Счет 1- умеренный риск Счет 0- низкий риск	

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты (см. приложение. Таблица 1.1)

Таблица 4. Иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания с высоким риском инфицирования и тяжелого течения COVID-19

Заболевание	Градация риска	Комментарий
Все аутоиммунные ревматические заболевания	Высокий/очень высокий	Затруднение при вентиляции легких; высокий риск присоединения бактериальной инфекции; риск развития синдрома «цитокинового шторма»; лечение глюкокортикоидами, сБПВП, ГИБП, тБПВП
Системная красная волчанка	Высокий/очень высокий	Часто почечная недостаточность (часто)

		высокий риск присоединения интеркуррентной инфекции; риск развития синдрома «цитокинового шторма»; лечение высокими дозами глюкокортикоидов, циклофосфамидом и ритуксимабом
Системная склеродермия	Высокий/очень высокий	Тяжелое поражение легких, легочная артериальная гипертензия, поражение пищевода (затруднение при интубации); лечение высокими дозами циклофосфамида и ритуксимабом
Идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит, аутоиммунный миозит, некротизирующий воспалительный миозит, миозит с включениями)	Высокий/очень высокий	Лечение высокими дозами глюкокортикоидов, ритуксимабом; поражение диафрагмы (нарушение функции легких, риск легочной инфекции)
Синдром Шегрена	Высокий/очень высокий (при развитии тяжелых системных проявлений)	Лечение высокими дозами глюкокортикоидов, циклофосфамидом и ритуксимабом
Смешанное заболевание соединительной ткани	Высокий/очень высокий	Риск зависит от преобладающих клинических проявлений
Системные васкулиты, ассоциированные с анти-нейтрофильными цитоплазматическими антителами (гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом,	Высокий/очень высокий	Высокая частота поражения почек и легких; лечение высокими дозами глюкокортикоидов, циклофосфамидом и ритуксимабом

микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит)		
Болезнь Такаясу	Высокий/очень высокий	
Гигантоклеточный артериит	Высокий/очень высокий	Пожилым возрастом, длительное лечение глюкокортикоидами
Болезнь Бехчета	Высокий/очень высокий	Лечение глюкокортикоидами и ингибиторами ФНО α
Другие формы системных васкулитов (IgA васкулит, криоглобулинемический васкулит, гипокплементемический уртикарный васкулит, синдром Когана, болезнь Гудпасчера	Высокий/очень высокий	Возможность поражения почек, легких; лечения глюкокортикоидами, циклофосфамидом.
IgG4- связанное заболевание	Высокий/очень высокий	Лечение глюкокортикоидами и ритуксимабом
Ревматоидный артрит	Высокий/очень высокий	Лечения глюкокортикоидами, сБПВП, ГИБП, ТБПВП, высокая частота коморбидных заболеваний (антериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет)
Анкилозирующий спондилит	Высокий	Лечение ГИБП (ингибиторы ФНО α и ИЛ-17)
Псориатический артрит	Высокий	Высокая частота коморбидных заболеваний; лечение ГИБП (ингибиторы ФНО α и ИЛ-17, ИЛ-12/23)
Подагра	Высокий	Высокая частота коморбидных заболеваний; лечение ингибиторами ИЛ-1 β

Аутовоспалительные заболевания	Высокий	Лечение ингибиторами ИЛ-1 β
Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)	Высокий	Лечение глюкокортикоидами БПВП, ГИБП; риск развития синдрома «цитокинового шторма» (синдром активации макрофагов при системном варианте ЮИА)
Несовершенный остеогенез	Высокий/очень высокий	Ограничение подвижности грудной клетки
Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия	Высокий/очень высокий	Деформация скелета

- Инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) может вызывать обострение патологического процесса при ревматических заболеваниях
- Высокая частота «кардиометаболической» и легочной коморбидности, характерная для ИВРД, в случае развития COVID-19, может способствовать снижению эффективности терапии основного заболевания и затруднять диагностику инфекции (поражение легких).
 - Патология иммунной системы при ИВРЗ и сопутствующие коморбидные заболевания могут утяжелять течение инфекции и увеличивать риск развития «синдрома цитокинового шторма» **(таблица 4)**
 - «Противоревматическая» терапии, включающая нестероидные противовоспалительных препараты (НПВП), глюкокортикоиды, стандартные базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и «таргетные» (т) БПВП, может оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19 **(Приложение, таблица 1.1)**.
 - **Факторами риска заболеть COVID-19 и тяжелого течения инфекции у пациентов с ревматическими заболеваниями являются (таблица 6):**
 - пожилой возраст
 - прием высоких до «противоревматических» препаратов
 - одномоментный прием нескольких «противоревматических» препаратов, особенно в комбинации с глюкокортикоидами
 - высокая активность заболевания
 - наличие коморбидных заболеваний: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, интерстициальное заболевание легких, другие заболевания легких (бронхиальная астма,

хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная легочная гипертензия, гломерулонефрит (особенно с почечной недостаточностью), нейтропения, заболевания печени, лечение циклофосфамидом и ритуксимабом?

- Роль НПВП в увеличении риска осложнений COVID-19 требует дальнейших исследований
 - возможно применение НПВП в низких дозах (ибупрофен, кетопрофен), или парацетамола в качестве жаропонижающих препаратов
 - НПВП и парацетамол могут маскировать симптомы инфекции, что затрудняет постановку диагноза
- Не рекомендуется прерывание лечение глюкокортикоидами, но следует по возможности максимально снизить дозу препарата
- Рекомендуется продолжить прием аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохин) или назначить их при отсутствии противопоказаний (см. приложение 2).
- При отсутствии подозрений на наличие коронавирусной инфекции и других противопоказаний рекомендуется выполнить иммунизацию вакциной против пневмококковой инфекции
- При обнаружении инфекции коронавирусом (SARS-CoV-2) или при подозрении на наличие инфицирования (клинические симптомы) (см. таблицу 1) следует временно прервать лечение «противоревматическими» препаратами (за исключением глюкокортикоидов, гидроксихлорохина и сульфасалазина) и обратиться за консультацией к ревматологу.
- Безопасность применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, у пациентов с ИВРЗ, страдающих COVID-19, по соответствующим показаниям, нуждается в дальнейшем изучении.
 - в настоящее время прерывать лечение этими препаратами не рекомендуется
- На время пандемии следует избегать не обязательной госпитализации пациентов в ревматологический стационар и амбулаторных консультаций
- Госпитализация в стационар возможна только по ургентным показаниям, при этом пациенты должны обязательно представить лабораторные данные об отсутствии инфицирования коронавирусной инфекцией.
- Во время пандемии COVID-19 не следует инициировать терапию сБПВП, ГИБП и тБПВП, при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития ургентных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.
- Максимально широко использовать виртуальные методы коммуникации с пациентами

- У пациентов, страдающих COVID-19, осложненным ОРДС в сочетании с проявлениями синдрома «цитокинового шторма», изучается эффективность ингибиторов интерлейкина (ИЛ)-6Р (тоцилизумаб, сарилумаб)
- Обсуждается возможность применения ГИБП, блокирующих активность «провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 (см. приложение 3) ИЛ-1 β , ИФН γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и ИЛ-18 для лечения синдрома «цитокинового шторма» на фоне COVID-19/
- Для профилактики и лечения COVID-19 обсуждаются применения ингибитора Янус киназы – барицитиниба, обладающего противовирусной (блокирует эндоцитоз SARS-CoV-2 в альвеолярные клетки легких) активностью и подавляющего синтез «провоспалительных» цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе COVID-19

Рекомендации планируется регулярно обновлять при появлении новых данных, касающихся эпидемиологии, клиническо-лабораторных проявлений и осложнений COVID-19 при ревматических заболеваниях и возможностях их профилактики и лечения.

Литература

1. Насонов Е.Л. (ред). Российские клинические рекомендации. 2018. ГЭОТАР-Медиа, Москва стр113-141
2. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology, 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.
3. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. Respirology. 2003;8:S9–14.
4. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Available at: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed 16 Feb 2020.
5. 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, 10.1002/jmv.25678
6. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 52. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565–74.
8. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed 5 Mar 2020

9. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ 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
10. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, Park KS, Park YJ. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019 ; 21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9.
11. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-432. doi: 10.1002/jmv.25685.
12. 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
13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; (published online March 3.)DOI:10.1007/s00134-020-05991-x
14. 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.
15. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, 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
16. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, Zhang HY, Sun WM, Wang YP. 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
17. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, Sun J, Chang C. 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
18. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang L, Huang L, Zhang C, et al. Pathological finding of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine* 2020
19. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. 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):558-570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644
20. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, Herridge M, Randolph AG, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):18. doi: 10.1038/s41572-019-0069-0
21. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020 Mar 21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

22. Yang J, Sheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systemic reviews and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/J.ijid.2020.03.017>
23. 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):461-474. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
24. Arrossi AV. Pulmonary Pathology in Rheumatic Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):667-677. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.011
25. 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.
26. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020. [Doi:org/10.1515/ccim-2020-0198](https://doi.org/10.1515/ccim-2020-0198)
27. 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
28. 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. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0285/cclm-2020-0285.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0285.
29. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020. [Doi:10.1148/radio.2020200230](https://doi.org/10.1148/radio.2020200230)
30. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. 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.
31. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W. 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
32. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
33. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
34. 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
35. 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
36. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047

37. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
38. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-475
39. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Møller MH, Cohen J, Finfer S, Perner A, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1003-1016. doi: 10.1007/s00134-018-5197-
40. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. 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):829-840. doi: 10.1007/s00134-015-4095-4.
41. 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-novelcoronavirus-\[ncov\]-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-[ncov]-infection-is-suspected). Accessed 9 Feb 2020.
42. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1135-1143. doi: 10.1002/art.40071
43. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383: 1503-1516
44. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 18. pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
45. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, Zhu Y, Liu Y, Wang X, Wang L. 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
46. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201.
47. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMSr2005760
48. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
49. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect*

Dis. 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8

50. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь (COVID-19): размышление ревматолога. Научно-практическая ревматология 2020;58 (2) (принята к печати)

51. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лиля А.М. Вызывают ли НПВП специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? Научно-практическая ревматология. 2020; 59 (2) (принята к печати).

52. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. BMJ. 2020 Mar 27;368:m1185. doi: 10.1136/bmj.m1

53. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. J Clin Med. 2019;8(6). pii: E786. doi: 10.3390/jcm8060786

54. Chang R., Sun, W. Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 - Time is Now. Preprints 2020, 2020030279 (doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1).

55. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. 2020 New Engl J Med Apr 8. doi: 10.1056/NEJMc2007575.

56. COVID-19: guidance for rheumatologists. BSR

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1.1. Базисные противовоспалительные препараты, применяемые для лечения иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний

Препараты	Молекулярная мишень	Дозы	Нежелательные лекарственные реакции
<i>Стандартные базисные противовоспалительные препараты</i>			
Метотрексат (синтетическая молекула)	Дегидрофолат редуктаза и другие фолат-зависимые ферменты	10-30 мг в неделю	Тошнота, рвота, стоматит, повышение печеночных ферментов, супрессия кроветворения, пневмонит (очень редко)
Сульфасалазин (синтетическая молекула)	Не известна	2-4 г в день	Кожные реакции гиперчувствительности, тошнота, рвота, диарея, агранулоцитоз, азоспермия, лекарственная волчанка
Лефлуномид (синтетическая молекула)	Дегидрооротат-дегидрогеназа	20 мг в день	Диарея, артериальная гипертензия, реакции гиперчувствительности, увеличение печеночных ферментов, лейкоцитопения
Гидроксихлоро-хин (синтетическая молекула)	Не ясно	200-400 мг в день	Тошноты рвоты, диарея, миопатии, нарушении ритма и проводимости сердца, кардиомиопатии и ретинопатия (редко)
<i>Таргетные базисные противовоспалительные препараты</i>			
Тофацитиниб (синтетическая молекула)	Янус киназа	5 мг 2 раза в день	Инфекции, реактивация туберкулеза, герпес, цитопения (включая анемию),
Барицитиниб (синтетическая молекула)	Янус киназа	4 мг в день	гиперлипидемия, увеличение КФК, увеличение риска венозных тромбозов?

Апремиласт (синтетическая молекула)	Фосфодиэстераза 4	30 мг внутри 2 раза в день, утром и вечером, с интервалом 12 ч.	Диарея, тошнота; рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота (часто); желудочно-кишечное кровотечение (редко), крапивница, снижение массы тела
Генно-инженерные биологические препараты			
Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)α			
Этанерцепт (рекомбинантный рецептор ФНО- IgGFc)	ФНО	50 мг в неделю	Инфекции, реактивация туберкулеза, псориазиформные поражение кожи, аутоиммунные волчаночно-подобные реакции, инъекционные и инфузионные реакции, демиелинизирующие заболеваний ЦНС
Инфликсимаб (химерные МАТ)		5 мг/кг 0, 2 и 6 недели, затем каждые 6-8 недель	
Адалимумаб (человеческие МАТ)		40 мг каждые 2 недели, п/к)	
Голимумаб (человеческие МАТ)		50-100 мг 1 раз в 4 недели, п/к	
Цертолизумаб (Fab фрагмент гуманизованных МАТ)		400 мг 0, 2, 4 неделя, затем 200 мг каждые 2 недели	
Ингибиторы ИЛ-6 рецепторов			
Тоцилизумаб	ИЛ-6 рецептор	4-8 мг/кг каждые 4	Инфекции, реактивация туберкулеза,

Гуманизированные МАТ		недели, в/в или 162 мг/неделя, п/к	перфорация кишечника, реакции гиперчувствительности, нейтропения,
Сарилумаб (гуманизированные МАТ)		150 - 200 мг каждые 2 недели, п/к	инъекционные и инфузионные реакции, гиперлипидемия, нейтропения
Ингибитор В-клеток			
Ритуксимаб химерные МАТ	CD20	1000 мг 2 раза с промежутком 14 дней, повторные курсы через 6 месяцев, в/в	Инфекции, реакции гиперчувствительности, лейкоцитопения, реактивация инфекции вирусом гепатита В
Ацеллбия (химерные МАТ)		600 мг 2 раза с промежутком 14 дней, повторные курсы через 6 месяцев, в/в	
Блокатор ко-стимуляции Т клеток			
Абатацепт (рекомбинантный CTLA4)	CD80/86	500-1000 мг, каждые 4 недели, в/в, 125 мг/неделя, п/к	Инфекции, реактивация туберкулеза, лейкопения, инъекционные и инфузионные реакции
Ингибитор ИЛ12/23			
Устекинумаб (человеческие МАТ)	ИЛ12/ИЛ23	45 мг 9 и 4 недели, затем каждые 12 недели (90 мг при массе тела более 90 кг)	Головокружение, головная боль (часто), депрессия (редко). диарея, рвота, тошнота (часто)
Ингибиторы ИЛ-17А			
Секукинумаб	ИЛ-17А	150 (или 300) мг 0, 1,	Инъекционные реакции, нейтропения,

(человеческое м АТ)		2, 3, 4 недели, затем каждые 4 недели или 150 мг в месяц	конъюнктивит, ОРВ (часто), диарея, грибковые инфекции, болезнь Крона, активация латентной туберкулезной инфекции (редко)
Иксекизумаб	ИЛ-17А	160 мг (две инъекции по 80 мг, через 4 недели 1 раз каждые 4 недели в дозе 80 мг, п/к	Инъекционные реакции, ОРВ, тошнота, грибковые инфекции, конъюнктивит, болезнь Крона (редко), активация латентной туберкулезной инфекции (редко)
Ингибиторы ИЛ-1β			
Канакинумаб (человеческие мАТ)	ИЛ-1	150 мг каждые 2 мес, п/к	Инъекционные реакции, инфекции (назофарингит, синусит, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония, фарингит, грипп, инфекции мочевыводящих путей, инфекции уха, гастроэнтерит) (часто).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Предварительные рекомендации по применению 4 – аминохинолиновых препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин) при COVID-19

**Оптимальная доза и режим дозирования и длительность приема 4 –
аминохинолиновых препаратов не установлена. Предполагается, что
противовирусная активность гидроксихлорохина выше, чем
гидроксихлорохина. Нежелательные лекарственные реакции на фоне
гидроксихлорохина развиваются реже, чем хлорохина.**

Показание 1

- Пациенты, страдающие COVID-19, и без симптомные носители инфекции SARS-Cov-2 (положительные результаты ПЦР и/или тесты на IgM антитела к SARS-Cvc-2)

Режим дозирования:

- Гидроксихлорохин: В первый день 400 мг 2 раза в день (с промежутком 12 часов), затем 200 мг 2 раз в день в течении не более 10 дней (рекомендуется запивать молоком)

±

- Азитромицин: В первый день 500 мг, затем 250 мг день в течении не более 10 дней

Показание 2 (условное!!!!)

- Здоровые медработники (и люди других профессий), потенциально контактирующие с пациентами, страдающими COVID-19 или с условно здоровыми людьми, у которых подозревается это заболевание.

Режим дозирования:

- Гидроксихлорохин: В 1 день 400 мг 2 раза в день (с промежутком 12 часов), затем 200 мг 2 раз в неделю в течении 7 недель (рекомендуется запивать молоком)

Мониторинг

- Инструментальный мониторинг: ЭКГ до назначения гидроксихлорохина
- Лабораторный мониторинг: до начала терапии общий анализ крови, креатинин, электролиты (калий, магний), печеночные ферменты
- Поскольку на фоне лечения гидроксихлорохином может развиваться удлинение интервала QT с риском полиморфной желудочковой тахикардии (torsade de poites), перед назначением терапии рекомендуется специальное электрокардиографическое обследование (ЭКГ)

Стратификация пациентов в зависимости от риска развития аритмии-

- Группа А (нормальный QT; счет Tisdale ≤ 6): возможно назначение гидроксихлорохина \pm азитромицина
- Группа Б (нормальный QT или QT < 500 мсек; счет Tisdale $> 7-11$): возможно назначение гидроксихлорохина с осторожностью при коррекции факторов риска
- Группа В. (исходным интервалом QT > 500 мсек; счет Tisdale $> 7-11$ или исходный интервал QT < 500 мсек; счет Tisdale > 11 : назначение гидроксихлорохина противопоказано

Риск удлинения интервала QT на фоне приема 4-аминохинолиновых и других потенциально «аритмогенных» препаратов

Факторы риска	Счет
Возраст ≥ 68 лет	1
Женский пол	1
Прием петлевых диуретиков	1
Сывороточный $K^+ \leq 3.5$ ммоль/л	2
Скорректированный интервал QT	≥ 450 мсек
Острый инфаркт миокарда	2
Прием ≥ 2 препаратов, вызывающих удлинение интервала QT*	3
Сепсис	3
Сердечная недостаточность ³	
Прием 1 препарата, вызывающих удлинение интервала QT	
Максимальный счет	21
Низкий риск = ≤ 6 пунктов; умеренный риск = 7-10 пунктов; высокий риск = ≥ 11 пунктов	

Примечание: *макролиды (азитромицин и др.), фторхинолоны, антигистаминные, анти-аритмические и анти-грибковые препараты (<https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf> for a detailed list)

- В процессе лечения гидроксихлорохином:
 - мониторировать и провести коррекцию уровня калия
 - через 2-3 часа после приема второй дозы препарата повторное ЭКГ
 - если интервал QT удлинился на > 60 мс или cQT > 500 мсек, отменить азитромицин (если он использовался), снизить дозу гидроксихлорохина и повторить ЭКГ
 - при стойком удлинении интервала QT (> 60 мсек) или cQT > 500 мсек, прекратить лечение гидроксихлорохином

Абсолютные противопоказания.

- Гиперчувствительность к 4-аминохинолиновым производным

Предостережения.

- Структурные заболевания (аномалии) сердца (гипертрофия желудочков, дисфункция левого желудочка)
- Желудочковая аритмия или синкопальные состояния
- Операция имплантация электрокардиостимулятора
- Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом (при необходимости определять сахар крови натощак)
- Увеличение риска НЛР у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, алкоголизмом
- Дефицит глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы ассоциируется с развитием гемолиза
- Риск ретинопатии возрастает при длительном приеме (>10 лет) высоких ежедневной (>5 мг/кг) и кумулятивной (600–1000 г) доз 4-аминохинолиновых препаратов и при наличии тяжелого нарушения функции почек.

Литература

1. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
2. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*, 2020 Mar 18; 6:16, 10.1038/s41421-020-0156-0
3. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 4;:105932, 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
4. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 9, 10.1093/cid/ciaa237
5. 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, 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoan VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 20, 105949, 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Apr 11:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.1016
8. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. European Medicines Agency.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes_en.pdf (accessed April 6, 2020).

9. The Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43:E019. (in Chinese)
10. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; 14:72-73.
11. Shah S, Das S, Jain A, Misra DP, Negi VS. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020 Apr 13. doi: 10.1111/1756-185X.13842
12. Arnold SL, Buckner F. Hydroxychloroquine for treatment of SARS-CoV-2 infection? Improving our confidence in a model-based approach to dose selection. *Clin Transl Sci*. 2020 Apr 8. doi: 10.1111/cts.12797
13. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers É, Diconne É, Louf-Durier A, et al. Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 7. pii: ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394
14. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53:982-991
15. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 1-20
16. Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, Gupta A, Jaswal A, Nabar A, Naik A, Naik N, Namboodiri N, Vora A, Yadav R, Saxena A. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020 Apr 8. pii: S0972-6292(20)30038-3.
17. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*. 2020 Apr 7. pii: bjgpopen20X101069. doi: 10.3399/bjgpopen20X101069
18. Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K, Goudarzi H. Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way forward? *Biosci Trends*. 2020 Apr 5. doi: 10.5582/bst.2020.03058
19. Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc). *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Mar 25;14(3):251-254. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.012

20. Yazdany J, Kim AHJ. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 31. doi: 10.7326/M20-1334
21. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS, Berenbaum F, Duarte-García A, Graef ER, Korsten P, Sattui SE, Sirotich E, Ugarte-Gil MF, Webb K, Grainger R; COVID-19 Global Rheumatology Alliance†. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.7326/M20-1223
22. 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(3):1–3. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
23. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1453–60. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459.
24. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020 Apr 8. pii: cmaj.200528. doi: 10.1503/cmaj.200528
25. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, D'Offizi G, Marchioni L, Murachelli S, Ippolito G, Antinori A. National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep.* 2020;12(1):8543. doi: 10.4081/idr.2020.8543
26. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
27. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment For COVID-19. *Cardiology Magazine.* Published on: March 29, 2020. Accessed on: March 31, 2020.
28. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Jul;6(4):479-87. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152. Erratum in: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Nov;6(6):e57.
29. <https://mayoclinicproceedings.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journal/s/jmcp/jmcp> (Accessed on April 02, 2020).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Предварительные рекомендации по применению ингибиторов интерлейкина 6 рецепторов (ИЛ-6Р) при COVID-19

Оптимальная доза и режим дозирования ингибиторов ИЛ-6Р не установлены.

Показания

1. Пациенты с респираторными симптомами, находящиеся в тяжелом, но не критическом состоянии (счет NEWS 3-4), имеющие признаки нарушения газообмена, проявляющиеся в умеренной одышке, тахипноэ, ухудшении SpO₂ или показателей артериальных газов крови (SpO₂ ≤93%, PaO₂/FiO₂ ≤30 ммHg, в отсутствие критических проявлений заболевания: тяжелая респираторная недостаточность, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), нарушение сознания, кардиогенный шок.
2. Пациенты с респираторными симптомами, находящиеся в критическом состоянии (счет NEWS > 4), имеющими клинические проявления ОРДС, в том числе умеренный ОРДС (берлинские критерии: 100 ммHg < PaO₂/FiO₂ ≤200 ммHg) *или* тяжелую дыхательную недостаточность или признаки ухудшения течения ОРДС, нуждающиеся в механической вентиляции легких *или* в состоянии шока *или* имеющие сопутствующую мультиорганную недостаточность, требующую интенсивного мониторинга и терапии.
3. Пациенты, у которых подозревается развитие синдрома «цитокинового шторма»

Режим дозирования:

Индукционная терапия

- Тоцилизумаб (внутривенно, в течении 60 мин):
 - 50-60 кг: 400 мг
 - >60-85 кг: 600 мг
 - >85 кг- 800 мг
- Сарилумаб: 200 мг (подкожно)

Дополнительное назначение ингибиторов ИЛ-6Р в той же дозе через 8-12 часов:

- отсутствие или недостаточный клинический эффект *или*
- отсутствие снижения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) < 50% от исходного *и/или*
- отсутствие снижения концентрации D-димера, фибриногена или ферритина

Мониторинг (до первого введения, сразу перед 2 введением, через 24 часа и 36 часов после второго введения):

- Общий анализ крови, включая тромбоциты;
- Аланиновая и аспарагиновая трансаминазы (АЛТ/АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ);
- Д-димер;
- Ферритин;
- СРБ;
- ИЛ-6.

Абсолютные противопоказания.

- Гиперчувствительность к тоцилизумаба, сарилумабу и любому компоненту препаратов;
- Тяжелые инфекции (выраженное увеличение концентрации прокальцитонина);
- Выраженное повышение концентрации АСТ/АЛТ (> 5 ВГН);
- Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов < 500 клеток/мкл)
- Тромбоцитопения (< 50000 клеток/мкл);

Недавнее (с учетом периода полувыведения) применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП) по поводу иммуновоспалительных заболеваний

Относительные противопоказания.

- Беременность, кормление грудью
- Активный/латентный туберкулез
- Бактериальная и грибковая инфекции, гепатит В и С

Предупреждение

- На фоне лечения ингибиторами ИЛ-6Р может наблюдаться развитие нейтропении (в течении 2 дней после введения, максимальное через 24 часа), тромбоцитопении и увеличение уровня печеночных трансаминаз.

Допускается назначение ингибиторов ИЛ-6Р пациентам с ИВРЗ, получающих лечение БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин) и глюкокортикоидами

Клинические критерии гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза и синдрома «цитокинового шторма, при тяжелом течении COVID-19

Критерии гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза	Синдром «цитокинового шторма» при COVID-19
Лихорадка	+

Спленомегалия	Нет данных
Анемия	+
Тромбоцитопения	+
Нейтропения	+
Гипертриглицеридемия	Нет данных
Гипофибриногенемия	+
Гемофагоцитоз	Нет данных
Снижение уровня К-клеток	Нет данных
Гиперферритинемия	+
Увеличение уровня растворимых CD25 (ИЛ-2 рецептор)	+

Литература

1. Guiding principles from American College of Rheumatology for Scarce Resource allocation during the COVID-19 pandemic: the Case of IL-1 and IL-6 and JAK Antagonist.
2. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, D'Offizi G, Marchioni L, Murachelli S, Ippolito G, Antinori A. National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep.* 2020;12(1):8543. doi: 10.4081/idr.2020.8543
3. Coomes EA, Haghbaean H, Interleukin 6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *MedRxiv.* 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>.
4. Xiaoling X, Mingfeng H, Tiantian L, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020. *chinaXiv:202003.00026v1*
5. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801
6. European Medicine Agency. Assessment Report. RoActemra. Procedure No. EMEA/H/C/000955/II/0078. 28 June 2018
7. Sanofi, US. Sanofi and Regeneron announce FDA approval of Kevzara® (sarilumab) for the treatment of moderately to severely active rheumatoid arthritis in adult patients.<http://www.news.sanofi.us/2017-05-22-Sanofi-and-Regeneron-Announce-FDA-Approval-of-Kevzara-R-sarilumab-for-the-Treatment-of-Moderately-to-Severely-Active-Rheumatoid->
8. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Ингиби́ция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-599. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>
9. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(6):46-56. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-521>
10. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору

интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):564-577. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-564-57>

11. Sanofi and regeneron begin global Kevzara® (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19 [news release]. Cambridge, Mass and Tarrytown, NY; Sanofi: March 16, 2020. <http://www.news.sanofi.us/2020-03-16-Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kevzara-R-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19>

12. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. Intensive Care Med. 2020;46(2):357-360. doi: 10.1007/s00134-020-05954-2

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Ферритин

Ферритин - сложный белковый комплекс (железопротеид), выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных, структурно состоит из белка апоферритина и атома трехвалентного железа в составе фосфатного гидроксида

Материал для исследования: сыворотка крови. Натощак.

Метод определения: твердофазный иммуноферментный метод (ELISA) или иммунохемилюминесцентный анализ.

Референсные значения (иммунохемилюминесцентный анализ):

- мужчины - 28 - 365 нг/мл
- женщины - 5 - 148 нг/мл

Клиническое значение

Повышение уровня: избыток железа при гемохроматозе; патология печени (в т.ч. алкогольный гепатит); злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания, иммуновоспалительные ревматические заболевания, системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла взрослых, системная красная волчанка, синдром активации макрофагов, синдром «цитокинового шторма»

Д-димер

Д-димер - продукт распада фибрина, присутствующий в крови после разрушения тромба (процесс фибринолиза), называется «димер», так как содержит два соединяющихся D фрагмента белка фибриногена.

Метод определения: твердофазный иммуноферментный метод (ИФМ) или иммунохемилюминесцентный анализ.

Референсные значения: менее 250 нг/мл.

Клиническое значение

При подозрении на тромботические состояния (например, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии), синдром диссеминированного сосудистого свертывания.

Прокальцитонин

Прокальцитонин -прогормон, предшественник гормона кальцитонина, который участвует в метаболизме кальция и поддерживает его постоянный уровень в крови.

Метод определения: Иммунохемилюминесцентный анализ.

Референсные значения: 0 - 0,064 нг/мл.

Клиническое значение:

- Биохимический маркер для ранней диагностики, мониторинга тяжести течения сепсиса и оценки синдрома системной воспалительной реакции).
- Нормальные уровни прокальцитонина могут отмечаться при вирусных инфекциях, аллергических, аутоиммунных заболеваниях, локальных воспалительных процессах.