

**Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога**Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; 2119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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 имеет не только 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 нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты и «таргетные» БПВП, которая 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 аминоксилиновых 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.

**Контакты:** Евгений Львович Насонов; [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

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

doi: 10.14412/1995-4484-2020-

Поступила 25.03.2020

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 - 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 21 марта 2020 г., подтверждено более 3 млн случаев заражения SARS-Cov-2 в 187 странах и территориях, которые закончились летальными исходами более чем у 12 тыс. пациентов.

Развитие пандемии COVID-19 имеет не только 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 нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и «таргетные» БПВП, которая 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 кратко 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 реанимационных 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=46248), 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 госпитализированных пациентов колебалась от 3 до 11%, общая летальность достигает 3%. Необходимо особо подчеркнуть, что для ИВРЗ 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 ИВРЗ – затруднять диагностику этой патологии. По нашим данным, полученным в рамках международного исследования **CORRONA** (**CO**nsortium of **R**heumatology **R**esearchers **O**f **N**orth **A**merica) у 200 пациентов с ревматоидным артритом (РА; средний возраст – 55 лет), частота артериальной гипертензии составила 60%, у 21% имела место ишемическая болезнь сердца [35].

**Таблица 1. Клинические варианты COVID-19**

Клинические типы	Симптомы
Умеренный	Отсутствие пневмонии или умеренная пневмония
Тяжелый	Одышка, частота дыхательных движений $\geq 30$ в 1 мин, сатурация кислорода крови $\leq 93\%$ , парциальное давление 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

### Диагностика

Дифференциальная диагностика COVID-19 должна проводиться со всеми респираторными вирусными инфекциями (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, другие коронаровирусы),

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 распространение 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 – увеличение протромбинового времени, повышение 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 лимитирует 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 ИВРЗ, у которых, как уже отмечалось, имеет место высокая частота коморбидной легочной патологии.

### **Перспективы противовоспалительной фармакотерапии**

Поскольку, как уже отмечалось, специфические противовирусные препараты и вакцинация при 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 НПВП, значение которых детально рассмотрено в обзоре А.Е. Каратеева\*. В то 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.

---

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

Напомним, что хлорохин и гидроксихлорохин, синтетические производные хинина, 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 рН 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 антиген-презентирующие клетки (моноциты, макрофаги, В-клетки). Конкретные иммунные эффекты 4-аминохинолинов связаны с подавлением экспрессии молекул класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), презентации антигенов, иммунной активации (снижение экспрессии CD154 на мембране Т-клеток), синтеза «провоспалительных» цитокинов, в том числе интерлейкина 1 (ИЛ1), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (ИФН) $\gamma$ , сигнальных путей, ассоциирующихся с Толл-подобными рецепторами (Toll-like receptor – TLR) 7 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 антималярийным 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 противовирусную 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 суммированы 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, нарушении ритма и проводимости сердца, кардиомиопатии 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 системной красной волчанки (СКВ), спондилоартрита 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 $\alpha$ , ИФН $\gamma$ -индуцибельного белка 10, ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ , моноцитарного хемоаттрактантного белка (МХБ)-1, макрофагального воспалительного белка 1 $\alpha$  (МВБ1 $\alpha$ )-, 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 инфекция 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.

**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 (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз); HScore – reactive hemophagocytic syndrome diagnostic score (счет реактивного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза); ЕК-клетки – естественные киллерные клетки.

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 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 исследование 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.govr: 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. Рекомендуемые 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 инфламмасомопатия), протекающим с синдромом «цитокинового шторма» [101]. МАТ к ИФНγ 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].

**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 $\alpha$	Моноциты Макрофаги	Лейкоциты: синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ Эндотелий: неоваскуляризация Лимфоциты: ингибция T <sub>рег</sub>	Воспаление Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения	TRAF2, NF- $\kappa$ B	+	Ингибиторы ФНО $\alpha$ (мАТ, РБ): РА, АС, псориаз, ПсА
ИЛ6	Моноциты Макрофаги Стромальные клетки	Т-клетки: пролиферация, выживаемость, дифференцировка Th17-клеток, подавление T <sub>рег</sub> В-клетки: выживаемость, синтез	Воспаление Системные эффекты: нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка,	JAK1, JAK2 STAT1, STAT3	+	Ингибиторы ИЛ6 (мАТ); РА, ГКА, системный ЮИА Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)

		антител Гепатоциты: синтез острофазовых белков	недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус– гипофиз– надпочечники			
ИЛ1 $\alpha/\beta$	Моноциты Макрофаги Дендритные клетки	Лейкоциты: активация Синовиальные фибробласты: Т-клетки: дифференцировка Th17-клеток Эндотелий: вазодилатация Хондроциты: синтез матриксных металлопротеиназ	Воспаление Системные эффекты: лихорадка, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения Синергические эффекты ФНО $\alpha$ и ИЛ6	MyD88, IRAKs, TRAFs	+	Ингибиторы ИЛ1 (мАТ, РБ): Высокая эффективность при системной ЮИА и аутовоспалительн ых заболеваниях
ИЛ17 А/Ф	Th17-клетки Нейтрофилы Врожденные иммунные клетки Врожденные естественные киллерные	Миелоидные клетки: хемотаксис Нейрофилы: хемотаксис Эндотелий: неоваскуляризация	Воспаление ?	MAPK, С/EBP $\beta$ , NF- $\kappa$ B	+	Ингибиторы ИЛ17А (мАТ): псориаз, ПсА, АС



	клетки					
ИЛ23	Макрофаги Дендритные клетки	Th17-клетки: развитие, стабилизация, экспансия, индукция синтеза ИЛ21 и ИЛ22	Th17-иммунный ответ	ТΥΚ2, JAK2 STAT3, STAT4	Нет данных	Ингибиторы ИЛ23/12 и ИЛ-23 (мАТ): Псориаз, ПсА Ингибиторы JAK (барицитиниб)
ИЛ21	Th17-клетки, Th2-клетки, ЕК-клетки, Т- фолликулярны е клетки	В-клетки: созревание Плазматические клетки: синтез антител	Не установлена	JAK1, JAK3 STAT5, STAT3	Нет данных	Ингибиторы ИЛ21 (мАТ): нет данных Ингибиторы JAK (тофацитини, барицитиниб)
ИЛ12	Макрофаги Дендритные клетки	Th1-клетки	Клеточный иммунный ответ, пластичность Th17-клеток	JAK2, ТΥΚ2 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 $\alpha/\beta/\gamma$	Плазмоцитодендритные 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 $\gamma$ ЕК-клетки (+ИЛ2): ИФН $\gamma$ Th2-клетки: ИЛ3, ИЛ9, ИЛ13	Воспаление. Аллергия	MyD88, IRAKs, NF- $\kappa$ 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<sub>рег</sub> – Т-регуляторные клетки; TRAF2 – TNF receptor-associated factor 2; PI3K – phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/Akt; C/EBP $\beta$  – ССААТ/enhancer-binding protein beta; NF- $\kappa$ 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.

Другое направление фармакотерапии COVID-19 связано с использованием низкомолекулярных химически 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 вирусов в клетку определяется рецептор-опосредованным фагоцитозом, в роли которого для SARS-Cov-2 выступает рецептор ангиотензинпревращающего фермента 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 ингибитора JAK 1/2 руксолитиниба (как и барицитиниб, ингибирует JAK 1/2) у взрослых

пациентов с вторичным ГЛГ [109]. Это позволяет предположить, что именно противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, а не антивирусная 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**

1. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology. 4<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press; 2016.
2. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8:S9-14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x
3. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Available at: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed 16.02.2020).
4. 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
5. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 52. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2)
6. 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
7. 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
8. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed 05.03.2020).
9. 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
10. 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

11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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.
18. 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
19. 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
20. 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.2020200230
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.2020200330
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.2020200343
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.2020200642
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.2020200823
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 21<sup>st</sup> 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-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 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. Eloseily 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, Ли́ла АМ. Ингиби́ция 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. Louder 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, Ли́ла 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 immuno-inflammatory 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;6(12):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 Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>