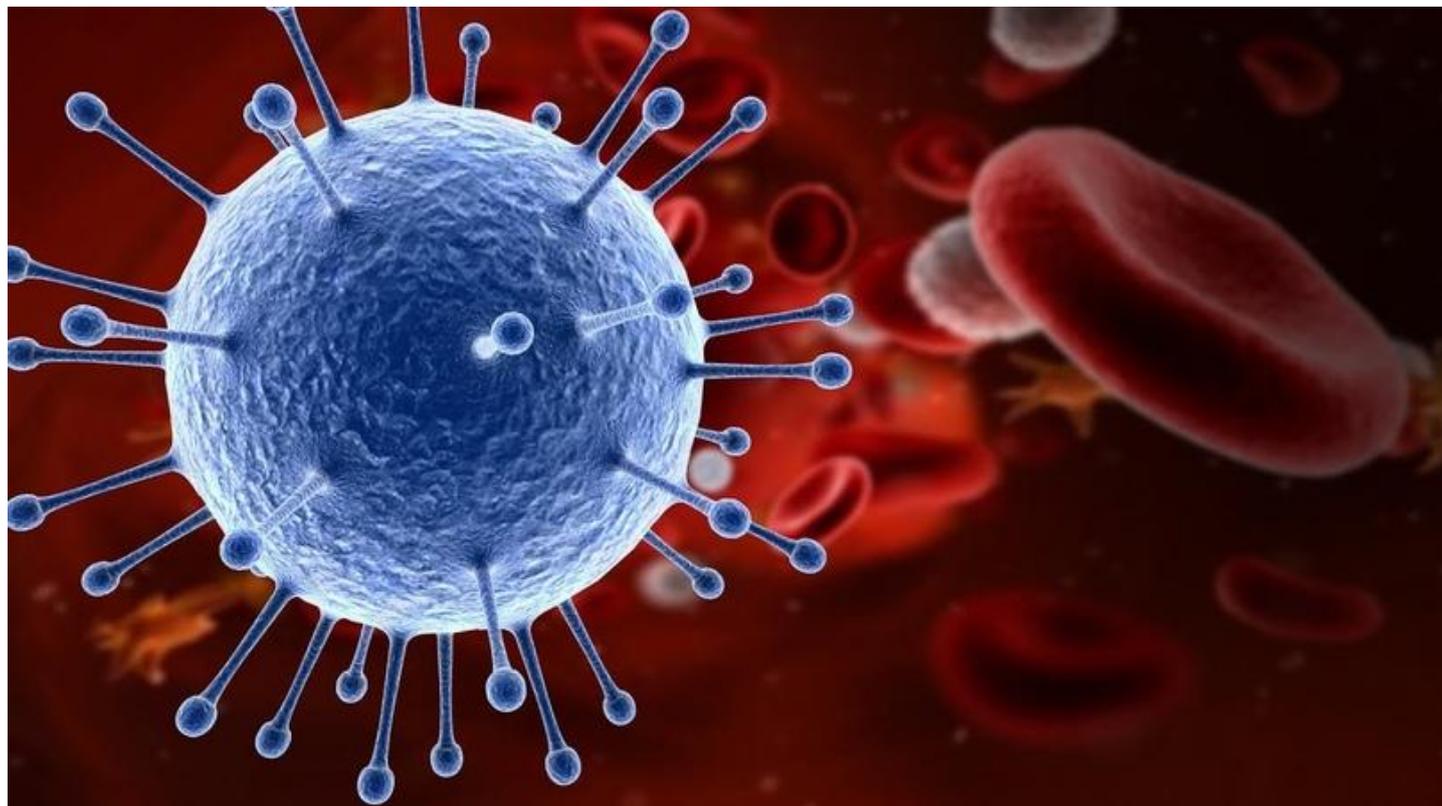


## "Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания"

Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»



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

Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

Насонов Е.Л<sup>1,2</sup>, Лиля А.М<sup>1</sup>, Мазуров В.И<sup>2</sup>, Белов Б.С<sup>1</sup>, Каратеев А.Е.<sup>1</sup>, Дубинина Т.В<sup>1</sup>, Никитинская О.А<sup>1</sup>. 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 пребывании 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 $\geq 30$ 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.

Рекомендации для ревматологов и пациентом с ревматическими заболеваниями

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

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 (таблица 5).

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.

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.

При отсутствии противопоказаний 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.

На время пандемии следует избегать не обязательной госпитализации пациентов в ревматологический стационар и амбулаторных консультаций.

Максимально 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-1 $\beta$ , ИФН гамма, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и ИЛ-18 для лечения синдрома «цитокинового шторма».

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.

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 эквивалентов) 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 СБВП (лефлуномид, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин А, такролимус), ГИБП или тБВП	1 или 2
Прием двух и более СБВП, ГИБП или тБВП	2
Прием одного СБВП, ГИБП или тБВП в комбинации с глюкокортикоидами в дозе < 10 мг в день	3
Гидроксихлорохин или сульфасалазин	0
Любой, перечисленный фактор риска (коморбидная патология): возраст > 70 лет, сахарный диабет, заболевание легких, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.	1
Высокая активность патологического процесса	2
Счет 3 и более – очень высокий риск	
Счет 2 – высокий	
Счет 1- умеренный	
Счет 0- низкий	

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

Таблица 4. 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
Гипофибриногнемия	+
Гемофагоцитоз	Нет данных
Снижение ЕК-клеток	Нет данных
Гиперферритинемия	+
Увеличение уровня растворимых CD25	+

Таблица 5. Базисные противовоспалительные препараты, применяемые для лечения иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний

Препараты	Молекулярная мишень	Дозы	Нежелательные лекарственные реакции
Стандартные базисные противовоспалительные препараты			
Метотрексат (синтетическая молекула)	Дегилрофолат 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 ясно	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
Гидроксихлорохин (синтетическая молекула)	Не ясно	200-400 мг в день	Тошноты рвоты, диарея, миопатии, нарушении ритма и проводимости сердца, кардиомиопатии и ретинопатия (редко)
Таргетные базисные противовоспалительные препараты			
Тофацитиниб (синтетическая молекула)	Янус киназа	5 мг 2 раза в день	Инфекции, реактивация туберкулеза, герпес, цитопения (включая анемию), гиперлипидемия, увеличение КФК, увеличение риска венозных тромбозов?
Барицитиниб (синтетическая молекула)	Янус киназа	4 мг в день	
Апремиласт (синтетическая молекула)	Фосфодиэстераза 4	30 мг внутрь 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) $\alpha$			
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  40 мг каждые 2 недели, п/к)	
Адалимумаб (человеческие мАТ)		50-100 мг 1 раз в 4 недели, п/к	
Голимумаб (человеческие мАТ)		400 мг 0, 2, 4 неделя, затем 200 мг каждые 2 недели	
Цертолизумаб (Fab фрагмент гуманизиро- ванных мАТ)			
Ингибиторы ИЛ-6 рецепторов			
Тоцилизумаб Гуманизиро- ванные мАТ	ИЛ-6 рецептор	4-8 мг/кг каждые 4 недели, в/в или 162 мг/неделя, п/к  150 - 200 мг	Инфекции, реактивация туберкулеза, перфорация кишечника, реакции гиперчувствительности, нейтропения, инъекционные и инфузионные реакции,

Сарилумаб (гуманизированные мАТ)		каждые 2 недели, п/к	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, 2, 3, 4	Инъекционные реакции, нейтропения,

(человеческое м АТ)		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-1 $\beta$			
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).

Таблица 6. 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; высокий риск развития синдрома «цитокинового шторма»
Системная красная волчанка	Высокий/очень	Часто почечная

	высокий	недостаточность; высокий риск присоединения бактериальной инфекции; высокий риск развития синдрома «цитокинового шторма»; часто необходимость в лечении высокими дозами глюкокортикоидов, циклофосфамидом и ритуксимабом
Системная склеродермия	Высокий/очень высокий	Тяжелое поражение легких, легочная артериальная гипертензия, поражение пищевода (затруднение при интубации); часто 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; поражение диафрагмы (нарушение функции легких, риск легочной инфекции)
Синдром Шегрена	Высокий/очень высокий (при развитии тяжелых системных проявлений)	Лечение высокими дозами глюкокортикоидов, циклофосфамида и ритуксимаба
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	Высокий/очень высокий	Высокая частота поражения почек и легких; часто лечение высокими дозами глюкокортикоидов, а также циклофосфамидом и

гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит)		ритуксимабом
Болезнь Такаясу	Высокий/очень высокий	
Гигантоклеточный артериит	Высокий/очень высокий	Пожилой возраст, длительное лечение глюкокортикоидами
Болезнь Бехчета	Высокий/очень высокий	Лечение глюкокортикоидами и ингибиторами ФНО $\alpha$
Другие формы системных васкулитов (IgA васкулит, криоглобулинемический васкулит, гипокомплементемический уртикарный васкулит, синдром Когана, болезнь Гудпасчера	Высокий/очень высокий	Возможность поражения почек, легких и необходимость лечения глюкокортикоидами, циклофосфамидом.
IgG4- связанное заболевание	Высокий/очень высокий	Необходимость лечения глюкокортикоидов и ритуксимаба
Ревматоидный артрит	Высокий/очень высокий	Необходимость приема глюкокортикоидов, сБПВП, ГИБП, тБПВП, высокая частота коморбидных заболеваний (антериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет)
Анкилозирующий спондилит	Высокий	Лечение ГИБП (ингибиторы ФНО $\alpha$ и ИЛ-17)
Псориатический артрит	Высокий	Высокая частота коморбидных заболеваний Лечение ГИБП (ингибиторы ФНО $\alpha$ и ИЛ-17, ИЛ-12/23)
Подагра	Высокий	Высокая частота

		коморбидных заболеваний; лечение ингибиторами ИЛ-1 $\beta$
Аутовоспалительные заболевания	Высокий	Лечение ингибиторами ИЛ-1 $\beta$
Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)	Высокий	Лечение 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 дисплазия	Высокий/очень высокий	

## Литература

Насонов Е.Л. (ред). Российские клинические рекомендации. 2018. ГЭОТАР-Медиа, Москва стр113-141

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology, 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.

Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8:S9–14.

Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Available at: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed 16 Feb 2020.

Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020 Jan 16, 10.1002/jmv.25678

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](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2)

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.

WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed 5 Mar 2020

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

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.

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.

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

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

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.

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

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

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

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

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

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

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

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>

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

Arrossi AV. Pulmonary Pathology in Rheumatic Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):667-677. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.011

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.

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)

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

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.

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)

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.

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

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.

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

- 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
- 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
- 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, 10.5582/bst.2020.01047
- 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.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-475
- Rygaard 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 Jul;44(7):1003-1016. doi: 10.1007/s00134-018-5197-
- 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.
- 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.
- 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
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383: 1503-1516
- 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

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

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.