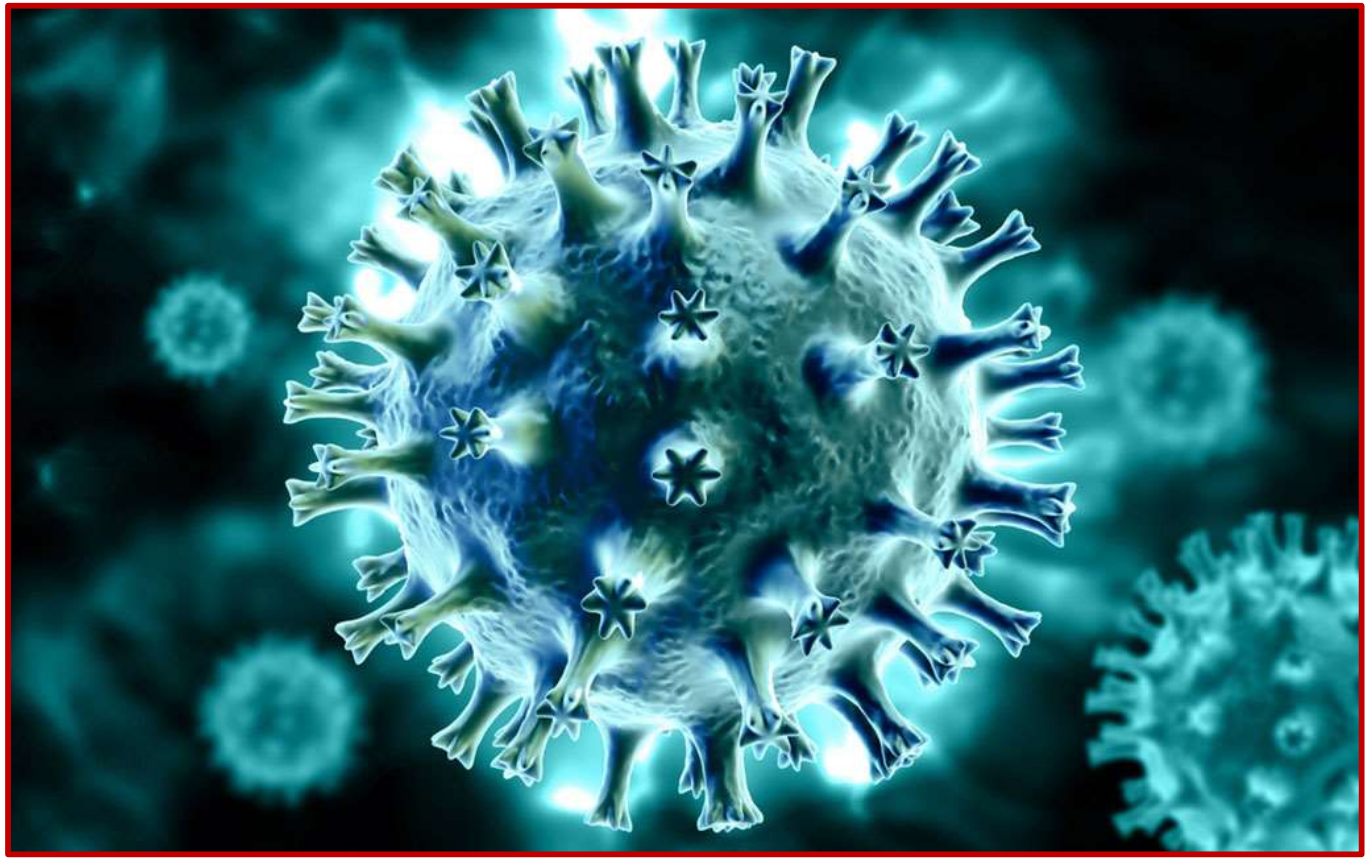
Ведение пациентов с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии COVID-19

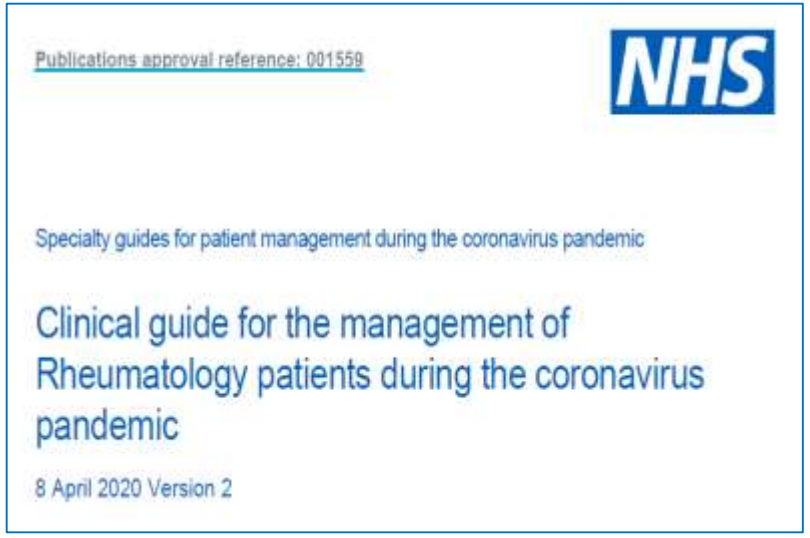


Кундер Е.В., д.м.н., профессор

29.03.2020 Анонсы

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

Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»



1.Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology, 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.
2.Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. Respirology. 2003;8:S9–14.
3.Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Available at: https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/. Accessed 16 Feb 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, 10.1002/jmv.25678
5.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
6.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.
7.WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. Accessed 5 Mar 2020
8.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. bioRvxiv 2020 Feb 11, doi:10.1101/2020.02.07.937862
9.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.
10.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.
11.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
12.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
13.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.
14.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
15.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
16.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
17.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
18.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
19.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
20.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
21.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
22.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
23.Arrossi AV. Pulmonary Pathology in Rheumatic Disease. Clin Chest Med. 2019;40(3):667-677. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.011
24.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.
25.Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med 2020. Doi:org/10.1515/ccim-2020-0198
26.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
27.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.
28.Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Radiology 2020. Doi:10.1148/radio.2020200230
29.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.
30.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
31.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.
32.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
33.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
34.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
35.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
36.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.
37.Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not suppot corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020;395:473-475
38.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 Jul;44(7):1003-1016. doi: 10.1007/s00134-018-5197-
39.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.
40.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. Accessed 9 Feb 2020.
41.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
42.Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014; 383: 1503-1516
43.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
44.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
45.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.

- **Коронавирусы** (Coronaviridae - CoV) - семейство крупных РНК-содержащих вирусов, поражающих человека и животных
- Описано 4 класса коронавирусов: альфа, бета, гамма и дельта
- Эпидемия **SARS-CoV** (severe acute respiratory syndrome – SARS), вызванная возбудителем атипичной пневмонии (2002 г) и эпидемия **MERS-CoV** (Middle East respiratory syndrome), вызванная возбудителем ближневосточного респираторного синдрома (2015 год)
- В декабре 2019 года в г. Ухань (провинция Хубэй) зарегистрирована вспышка новой инфекции, получившей рабочее название **2019-nCoV**, которая приняла характер пандемии
- В феврале 2020 года ВОЗ предложили новое название этого заболевания - **коронавирусная болезнь** (coronavirus disease) 2019 – **COVID-19**, Международный комитет по таксономии вирусов переименовал 2019-nCov в SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2)

Диагноз и дифференциальный диагноз

- Со всеми респираторными вирусными инфекциями (грипп, парагрипп, вирус респираторного синтиция, аденовирус, другие коронаровирусы), микоплазменной, хламидийной и бактериальными инфекциями
- **Ввиду отсутствия 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 симптомов и **анамнестические данные**
- Лабораторные нарушения при COVID-19 не специфичны, но имеют важное значение для оценки прогноза заболевания
- У пациентов с тяжелы течением наблюдается более выраженное увеличение уровня лейкоцитов, нейтрофилов в сочетании с относительной и абсолютной лимфопенией, АЛТ/АСТ, общего билирубина, креатинина, сердечного тропонина, Д-димера, прокальцитонина (отражает присоединение бактериальной инфекции)

Диагностика

- Анализ РНК вируса SARS-Cov-2 с использованием ПЦР в реальном времени в комбинации с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в мазках из носоглотки или ротоглотки:
  - 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
  - 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:
  - 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 проявления

- Вирус SARS-Cov-2 передается воздушно-капельным и контактным путем, инкубационный период составляет 2-5 дней (до 14 дней)
- Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до развития ОРДС
- Основные симптомы в дебюте заболевания:
  - лихорадка
  - утомляемость
  - ощущение тяжести в грудной клетке
  - заложенность носа
  - чихание
  - непродуктивный кашель
  - одышка
  - боль в горле
  - миалгии
  - озноб
  - головная боль
  - диарея

Клинические варианты COVID-19

Клинические типы	Симптомы
Умеренный	Отсутствие пневмонии или легкая/средней степени тяжести пневмония*
Тяжелый	Одышка, частота дыхательных движений ≥ 30 в минуту, сатурация кислорода крови ≤ 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

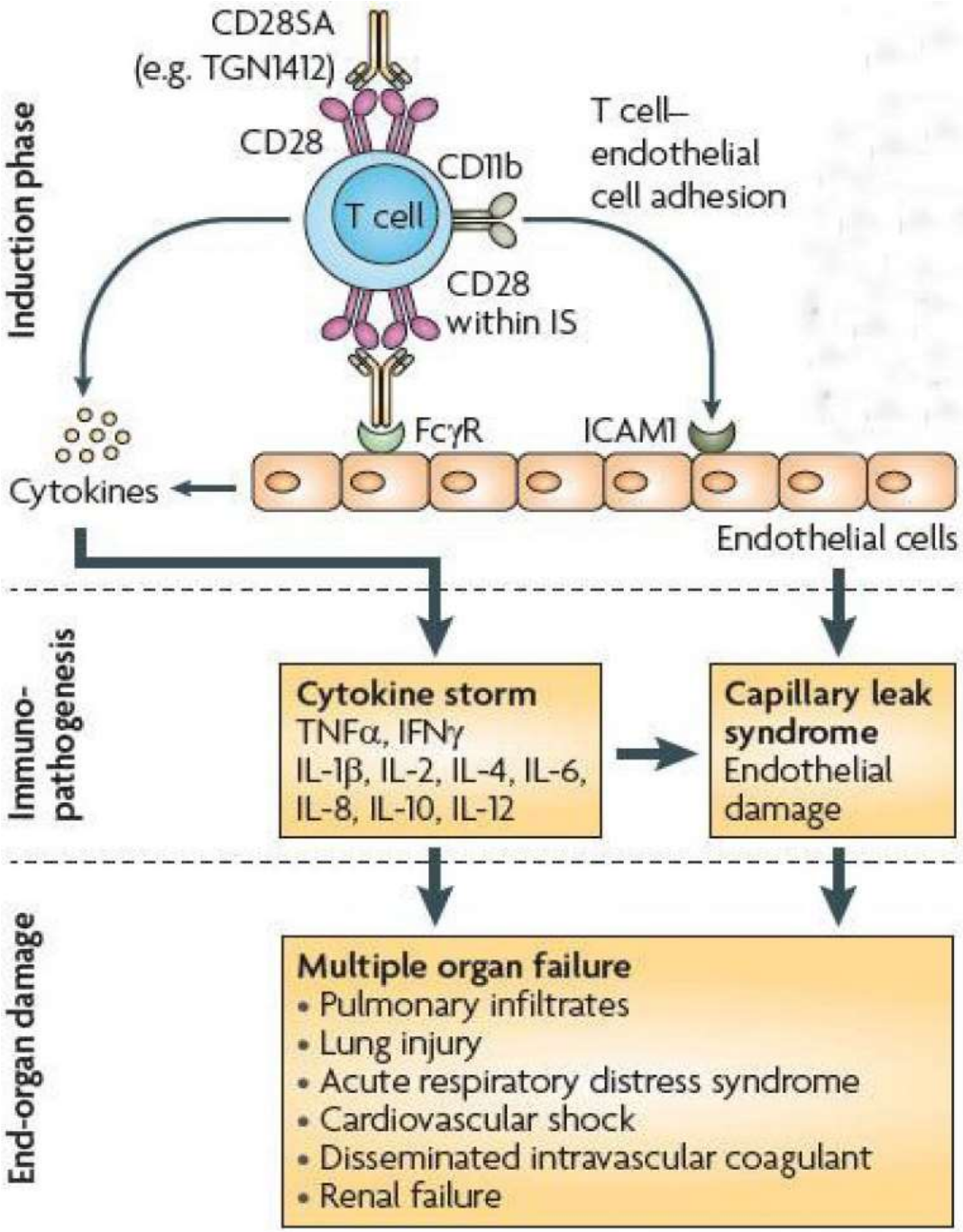
*Легкая пневмония: Частота дыхания менее 25 в минуту, частота пульса менее 90 в минуту. Поражены 1-2 сегмента или доля, интоксикация не выражена, температура тела до 38С.
*Средней степени: Частота дыхания более 25 в минуту, частота пульса около 100 в минуту. Температура тела до 39С, умеренно выражена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

Осложнения

- пневмония
- ОРДС
- поражение почек, ЖКТ, сердца, ЦНС
- 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»
- Особенно часто тяжелое течение заболевания наблюдается у лиц пожилого возраста, имеющих коморбидную 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 колеблется от 3% до 11%, общая летальность достигает 3%

Цитокиновый шторм



Критерии гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза	**Синдром «цитокинового шторма» при COVID-19**
Лихорадка	+
Спленомегалия	Нет данных
Анемия	+
Тромбоцитопения	+
Нейтропения	+
Гипертриглицеридемия	Нет данных
Гипофибриногненемия	+
Гемофагоцитоз	Нет данных
Снижение ЕК-клеток	Нет данных
Гиперферритинемия	+
Увеличение уровня растворимых CD25	+

Риск заражения COVID-19 пациентов с ревматическими заболеваниями

- Не все пациенты в зоне высокого риска (молодые пациенты без базисной терапии)
- Пациенты на иммуносупрессивной терапии - в зоне риска
- Пожилые пациенты независимо от лечения - в зоне риска
- О риске заражения данных нет, теоретически риски заражения выше
- Вирусная инфекция может протекать тяжелее

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

Заболевание	Градация риска	Комментарий
Все аутоимунные 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 высокий	Часто почечная недостаточность; высокий риск присоединения бактериальной инфекции; высокий риск развития синдрома «цитокинового шторма»; часто необходимость в лечении высокими дозами глюкокортикодов, 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

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

Заболевание	**Градация риска**	**Комментарий**
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 (грануламатоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит)	Высокий/очень высокий	Высокая частота поражения почек и легких; часто лечение высокими дозами глюкокортикоидов, а также циклофосфамидом и ритуксимабом

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

Заболевание	Градация риска	Комментарий
Болезнь Такаясу	Высокий/очень высокий	
Гигантоклеточный артериит	Высокий/очень высокий	Пожилой возраст, длительное лечение глюкокортикоидами
Болезнь Бехчета	Высокий/очень высокий	Лечение глюкокортикоидами и ингибиторами ФНОα
Другие формы системных васкулитов (IgA васкулит, криоглобулинемический васкулит, гипокомплементемический уртикарный васкулит, сидром 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 ФНОα и ИЛ-17)
Псориатический артрит	Высокий	Высокая частота коморбидных заболеваний Лечение ГИБП (ингибиторы ФНОα и ИЛ-17, ИЛ-12/23)
Подагра	Высокий	Высокая частота коморбидных заболеваний; лечение ингибиторами ИЛ-1β

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

Заболевание	Градация риска	Комментарий
Аутовоспалительные заболевания	Высокий	Лечение ингибиторами ИЛ-1β
Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)	Высокий	Лечение БПВП, ГИБП; риск развития синдрома «цитокинового шторма» (синдром активации макрофагов при сист емном варианта ЮИА)
Несовершенный остеогенез	Высокий/очень высокий	Ограничение подвижности грудной клетки
Прогрессирующая оссифицирующая дисплазия	Высокий/очень высокий	

Перечень иммунодепрессантов, увеличивающих риск инфицирования

- **ГКС** (преднизолон ≥5 мг в день в течение 4-х и более недель совместно с другими иммунодепрессантами – очень высокий риск; ≥20 мг в день в течение 4-х и более недель - очень высокий риск; монотерапия в других дозах – повышенный риск);
- **сБПВС** (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн) – высокий риск
- **Микофенолата мофетил** – высокий/очень высокий риск
- **Циклофосфан** – очень высокий риск
- **Циклоспорин** – высокий риск
- **Такролимус** – высокий/очень высокий риск
- **БЛС** (блокаторы ФНО-альфа, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт, анакинра, секукинумаб, сарилумаб, устекинумаб), **таргетные сБПВС** (JAK-ингибиторы) – высокий/очень высокий риск

Стратификация риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с 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 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
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	

Возможности терапии

- 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-1β, ИФН гамма, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и ИЛ-18 для лечения синдрома «цитокинового шторма».
- Для профилактики и лечения COVID-19 обсуждается применение 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.

препарат	**Возможный позитивный эффект**	**Негативный эффект**
Хлорохин/гидроксихлорохин	Противовирусный эффект	
Ингибиторы ИЛ-6	Лечение проявлений цитокинового шторма при ОРДС	Недостаточно критериев отбора для назначения Возможна внебольничная пневмония вследствие иммуносупрессии
Барацитиниб	Интерференция при проникновении вируса в клетку, лечение проявлений цитокинового шторма при ОРДС	Нарушение противовирусного ответа ИФН Повышенный риск вторичных инфекций HZV
ФНО-альфа блокаторы	Интерференция при проникновении вируса в клетку	Незначительное увеличение риска вирусной инфекции
НПВП		Облегчение проникновения вируса при избыточной экспрессии АПФ2
ГКС		Маскировка лихорадки (диагностика?) Повышенный риск вирусной инфекции Увеличение смертности и риска вторичных бактериальных или грибковых инфекций

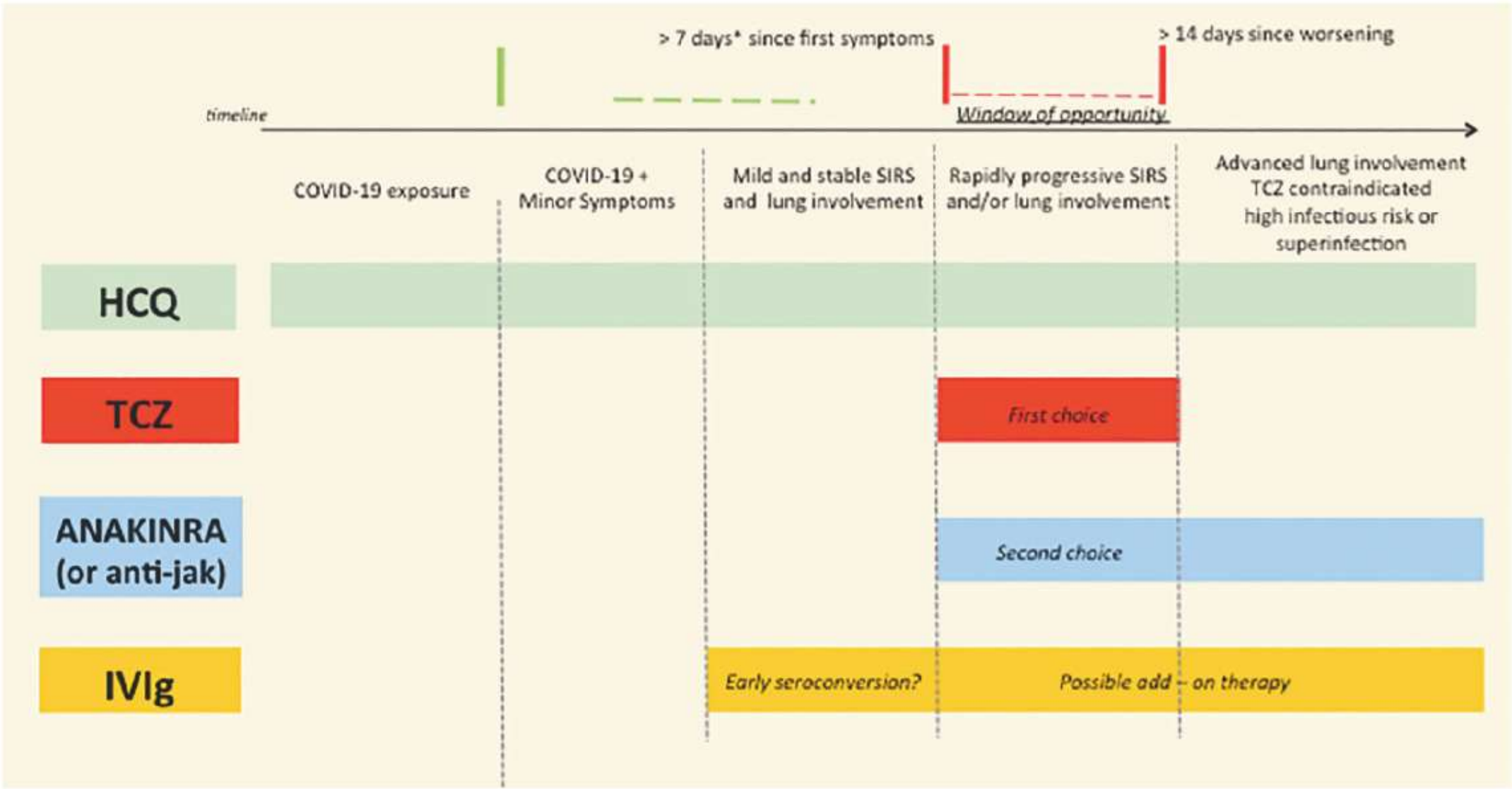


Fig. 1. Hypothetical timing of some anti-rheumatic drugs in COVID-19 infection.
*hypothetical viral load reduction.
HCQ: hydroxycloroquine; TCZ: tocilizumab; IVIg: intravenous immunoglobulin.

НПВП и COVID-19

- 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.

Ибупрофен при COVID-19. Заявления не обоснованы

ecancermedicalscience

COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting?

Beth Russell[1,*], Charlotte Moss[1,*], Anne Rigg[2] and Mieke Van Hemelrijck[1]

[1]Translational Oncology and Urology Research, School of Cancer and Pharmaceutical Sciences, King's College London, London SE1 9RT, UK
[2]Guy's Cancer Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Great Maze Pond, London SE1 9RT, UK
*Denotes joint first authorship.

Глюкокортикоиды и COVID-19

- Рекомендации ВОЗ 2020: избегать системного применения при тяжелых острых респираторных инфекциях у пациентов с COVID-19
- MERS-CoV ГК ассоциируются с повышенным риском смерти у пациентов с гриппом и удлинением периода персистенции вируса
- SARS CoV-19 и ГК: эффективность не доказана, доказаны побочные эффекты
- Опыт Китая 2020: ГК не влияют на смертность, задерживают элиминацию вируса

ecancermedicalscience

COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting?

Beth Russell[1,*], Charlotte Moss[1,*], Anne Rigg[2] and Mieke Van Hemelrijck[1]

[1]Translational Oncology and Urology Research, School of Cancer and Pharmaceutical Sciences, King's College London, London SE1 9RT, UK
[2]Guy's Cancer Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Great Maze Pond, London SE1 9RT, UK
*Denotes joint first authorship.

Использование ГК в таблетках

- Использовать наименьшие дозы
- Курсы минимальной продолжительности
- При РА максимум 15 мг в сутки
- При обострении подагры максимум 30 мг в сутки 7 дней если колхицин противопоказан и ГК внутрисуставно невозможны
- Избегать высоких доз

ГК внутрисуставно

- Только при неэффективности методов первой линии и высоком уровне боли
- При выполнении инъекции использовать СИЗ
- Минимизировать дозу ГК (1 место введения)
- Пациент должен осознавать риск и должен быть вовлечен в принятие решения
- Информированное согласие

Организационные меры

- Сократить плановые госпитализации и амбулаторные посещения
- Минимизировать сроки пребывания в стационаре
- Телефонные контакты с врачом
- Стандартные противоэпидемические мероприятия в усиленном режиме
- Для пациентов с высоким риском заражения целесообразен карантин

Меры ограничения для пациентов на иммуносупрессивной терапии

Подлежат карантину	Подлежат самоизоляции или социальной изоляции	Подлежат социальной изоляции
• ГКС ≥20 мг в сутки в течение 4-х и более недель • ГКС ≥5 мг в сутки в течение 4-х и более недель в сочетании с любым иммуносупрессивным препаратом (сБПВП, JAK-ингибиторы, БЛС) • Циклофосфан в любой дозе в течение последних 6 месяцев • Любые 2 и более иммуносупрессивных препарата с/без коморбидности	• Пациенты с минимальной активностью и отсутствием коморбидности на монотерапии иммунодепрессантами • Пациенты с минимальной активностью и отсутствием коморбидности на монотерапии иммунодепрессантами в сочетании с сульфасалазином/гидроксихлорохином • Пациенты с минимальной активностью и отсутствием коморбидности на монотерапии иммунодепрессантами (метотрексат до 25 мг в неделю) в сочетании с одним БЛС	• Пациенты на монотерапии производными 5-АСК (сульфасалазин, месалазин) • Пациенты на монотерапии производными 6-меркаптопурина • Пациенты на терапии ингаляционными или ректальными иммунодепрессантами • Пациенты на терапии гидроксихлорохином

Ревматическое заболевание (ремиссия или низкая активность) в условиях пандемии

- Мониторировать состояние
- Ограничить использование ибупрофена?
- Не отменять глюкокортикоиды
- Не отменять базисную терапию
- Рассмотреть с ревматологом вопрос снижения доз глюкокортикоидов и базисных средств по стандартной схеме
- Не назначать плаквенил (иммард) профилактически
- При возможности отложить плановое введение ритуксимаба
- Минимизировать контакты
- Иметь «запасы» необходимых лекарственных средств, но следить за сроками их годности
- Быть на связи с ревматологом

Ревматическое заболевание (высокая активность, обострение) в условиях пандемии

- Мониторировать состояние
- Госпитализация при жизнеугрожающих состояниях, вызванных основным заболеванием
- По жизненным показаниям использовать любую необходимую терапию (например, пульс-терапию)
- При нетяжелом обострении назначать глюкокортикоиды в таблетках
- Избегать введения глюкокортикоидов внутримышечно и внутрисуставно
- При обострении подагры предпочтение отдать колхицину, а не глюкокортикоидам
- Ограничить использование ибупрофена?

Ревматическое заболевание + COVID-19

- Не отменять или не снижать дозу глюкокортикоидов в таблетках
- Отменить синтетические базисные препараты за исключением сульфасалазина и плаквенила (иммарда)
- Не назначать плаквенил (иммард) для профилактики
- Отменить (приостановить) биологическую терапию
- Лечить COVID-19
- Быть на связи с ревматологом

Берегите себя и своих близких !