

ЦИТОКИНЫ И АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Александров А.В.¹, Грехов Р.А.¹, Емельянов Н.И.², Александров В.А.¹, Левкина М.В.², Королик О.Д.², Зборовская И.А.¹, Османова Г.Я.¹, Александрова Н.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: grekhoff@gmail.com;

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила глобальной пандемией острую респираторную инфекцию, названную COVID-19, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Тяжесть и летальность этого заболевания, были обусловлены высвобождением воспалительных цитокинов или так называемым цитокиновым штормом. Переболев тяжелой формой COVID-19 в 2021 году, один из авторов статьи был удивлен сходством отдельных симптомов и патогенетических механизмов этой болезни с аутоиммунным воспалением при системных заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (СКВ) или ревматоидный артрит (РА). В этом обзоре подчеркнуты сходные патологические особенности, профили цитокинов и факторы риска COVID-19 и РА. Поскольку не существует специфического противовирусного лечения COVID-19, и поначалу терапия в значительной степени была симптоматической, однако в свете растущего понимания патогенеза заболевания в качестве потенциальных средств для лечения COVID-19 были предложены некоторые препараты, обычно используемые в ревматологии. Из-за сходства воспалительного процесса при COVID-19 и РА особое внимание уделяется таким изначально противоревматическим препаратам, как гидроксихлорохин, тоцилизумаб, барицитиниб и анакинра, которые стали использовать в качестве методов лечения COVID-19.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, коронавирусная инфекция, цитокины, патогенез, терапия

CYTOKINES AND ANTI-CYTOKINE THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS AND CORONAVIRUS INFECTION

Aleksandrov A.V.¹, Grekhov R.A.¹, Emelianov N.I.², Aleksandrov V.A.¹, Levkina M.V.², Korolik O.D.², Zborovskaya I.A.¹, Osmanova G.Y.¹, Aleksandrova N.V.¹

¹Federal State Budgetary Science Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, e-mail: grekhoff@gmail.com;

²Volgograd State Medical University, Department of Hospital Therapy, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru

In March 2020, the World Health Organization declared an acute respiratory infection, called COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, a global pandemic. The severity and lethality of the disease has been attributed to this release of inflammatory cytokines, or the so-called cytokine storm. The recurrence of COVID-19 in 2021, one of the authors of the article, was surprised by the similarity of rare symptoms and pathogenetic mechanisms of this disease with autoimmune inflammation in systemic connective tissue diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) or rheumatoid arthritis (RA). This review highlights similar pathological features, cytokine profiles, and risk factors for COVID-19 and RA. No specific antiviral treatment for COVID-19 has been identified, and initial therapy has been narrowly symptomatic, however, in light of the identified disease pathogenesis, several drugs commonly used in rheumatology have been proposed as treatments for COVID-19. Due to the similarity of the inflammatory process in COVID-19 and RA, special attention should be paid to antirheumatic drugs such as hydroxychloroquine, tocilizumab, baricitinib, and anakinra, which have become used as treatments for COVID-19.

Keywords: rheumatoid arthritis, COVID-19, cytokines, pathogenesis, therapy

Ревматоидный артрит – давно известное хроническое заболевание суставов, которое сопровождается системными проявлениями, включая вовлечение сердечно-сосудистой, респираторной и прочих систем организма, а COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, которая была впервые зарегистрирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 года. Переболев коронавирусной инфекцией в тяжелой форме в 2021 году, один из

авторов статьи с удивлением обнаружил некоторое сходство её отдельных симптомов (фибротуман), патогенетических механизмов (цитокиновый шторм) и препаратов для лечения этой болезни (моноклональные антитела) с ревматическими заболеваниями, такими как фибромиалгия, системная красная волчанка (СКВ) или РА.

Цель данной работы: на основании анализа литературы, опубликованной в базах данных Embase (Elsevier) и eLibrary (РИНЦ) показать сходство системного воспаления при ревматоидном артрите и коронавирусной инфекции (COVID-19), в особенности нарушения регуляции цитокиновой системы, и обсудить эффективность применения фармакологических препаратов для терапии COVID-19, ранее применявшихся для лечения воспалительного процесса при РА.

Коронавирусная инфекция. Коронавирусы представляют собой семейство крупных РНК-вирусов, которые могут вызывать респираторные заболевания у человека. Название коронавируса (CoVs) связана со сферической формой его ядра-оболочки и большими выпуклыми выступами на поверхности, что означает на латыни “вирус с короной” [1]. Коронавирус относится к подгруппе β -коронавирусов и связан с развитием тяжелого острого респираторного синдрома при пандемии атипичной пневмонии (SARS-CoV-1), о котором сообщалось в 2002 году [2]. SARS-CoV-2 – это новый рекомбинантный вирус, происходящий от летучих мышей. Впервые заражение COVID-19, вызванное вирусом SARS-CoV-2, было зарегистрировано в декабре 2019 года на рынке Хуанань в Ухане, Китай [3]. Несколько месяцев спустя, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила глобальную пандемию. Способ передачи SARS-CoV-2 - через капли, образующиеся при кашле или чихании, которые могут распространяться в воздухе на большие расстояния и оставаться жизнеспособными на поверхности предметов [4].

Наиболее распространенными симптомами коронавирусной инфекции являются лихорадка, сухой кашель, слабость, когнитивные нарушения и различная степень одышки, которая развивается в среднем через 8 дней от начала заболевания, при этом до 31% пациентов нуждаются в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. Наиболее тяжелым осложнением COVID-19 является пневмония, которая впоследствии может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), который сопровождается нейтрофилией, лимфопенией и тромбоцитопенией, и способствовать развитию дыхательной и полиорганной недостаточности, вплоть до летального исхода [5, 6]. Как при любой вирусной инфекции, которая обычно связана с иммунным ответом и воспалением, повышаются такие маркеры, как С-реактивный белок (CRP), скорость оседания эритроцитов (ESR) и провоспалительные цитокины [5]. Экстремально высокие концентрации цитокинов могут приводить к так называемому “цитокиновому шторму”, который

наблюдается в тяжелых случаях у пациентов с COVID-19 и коррелирует с тяжестью заболевания, репликацией вируса и повреждением легких [7]. Было обнаружено, что профиль цитокинов, наблюдаемый при COVID-19, включает воспалительные цитокины (IL) IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, хемокины (CC) CCL2, CCL3 и CXCL10; фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов (G-CSF), фактор некроза опухоли альфа (TNF α) [7].

Ревматоидный артрит. РА является хроническим системным аутоиммунным заболеванием, которое поражает несколько суставов, сопровождается системными проявлениями, остеокластогенезом, ангиогенезом и системными проявлениями [8], которые могут привести к прогрессирующей инвалидности, значительным социально-экономическим издержкам, и высокой смертности. РА характеризуется воспалением суставов, связанным с гиперплазией синовиальной оболочки, выработкой цитокинов и хемокинов, появлением аутоантител, таких как ревматоидный фактор (RF) и антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (ACPA). Кроме того, стойкое воспаление в синовиальной оболочке может привести к образованию паннуса и разрушению сустава [9]. Несколько цитокинов и хемокинов играют роль в патогенезе РА посредством регуляции аутоиммунного воспаления, в том числе IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23 и TNF α , а также хемокины CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8 и CXCL10 [10].

Терапия РА направлена на уменьшение воспаления, боли и прогрессирования заболевания, а также на улучшение функции суставов и качества жизни пациентов [11]. Существует несколько фармакологических средств, известных как модифицирующие заболевание противоревматические препараты (DMARDs), включая метотрексат, сульфасалазин и гидроксихлорохин, которые замедляют прогрессирование РА.

Биологические агенты представляют собой специально разработанные препараты, нацеленные на специфические воспалительные клетки, цитокины и рецепторы, которые опосредуют воспаление и повреждение тканей при РА, то есть они действуют главным образом путем ослабления воспалительной реакции, уменьшая симптомы, связанные с РА, и прогрессирование заболевания [12]. Эти агенты включают антагонист рецептора IL-1 (анакинра), антагонисты TNF α (инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, адалимумаб), блокаторы рецепторов IL-6 (тоцилизумаб), ритуксимаб (препарат, специфичный к CD20 антигену В лимфоцитов) и ингибиторы янус киназы (JAK) (упадацитиниб, барицитиниб и тофацитиниб). Эти биологические препараты показали свою высокую эффективность в уменьшении симптомов РА, что приводит к улучшению физических функций и качества жизни пациентов [13].

Общие факторы между COVID-19 и ревматоидным артритом. Несмотря на многочисленные различия между COVID-19 и РА с точки зрения эпидемиологии, этиологии,

клинических особенностей и прогноза, всё же, они имеют некоторое сходство в патогенезе и факторах риска развития заболевания.

Отмечается нарастание заболеваемости РА с возрастом пациента, что может быть связано с резкими изменениями в популяциях и фенотипах лимфоцитов, которые, возможно, могут вызвать повышение реактивности к собственным тканевым антигенам [9]. Аналогичным образом, пожилой возраст (старше 65 лет) и наличие сопутствующих заболеваний позитивно коррелируют с увеличением заболеваемости, тяжестью течения и летальностью от COVID-19 [14]. Еще одним общим признаком РА и COVID-19 является васкулит. Системный васкулит является одним из наиболее серьезных осложнений РА, и он характеризуется воспалением артерий и капилляров, что может привести к глубоким кожным язвам и гангрене, что связано с неблагоприятными исходами и смертностью [15]. В некоторых исследованиях было указано на наличие васкулита у пациентов с COVID-19 [16]. Кроме того, развитие РА сопровождается повышением свертываемости крови и фибринолизом, что, вероятно, связано с чрезмерной стимуляцией воспалительных путей [17]. Аналогичным образом, при заражении COVID-19 наблюдались коагулопатии, о чем свидетельствует заметное повышение уровня продуктов распада фибрина/фибриногена. Было высказано предположение, что это результат гипоксии и воспалительной реакции на SARS-CoV-2, которые вызывают тромбоз [18].

Существует много различий между РА и COVID-19 с точки зрения демографических факторов. Например, в отношении гендерного аспекта заболеваемость РА и COVID-19 совершенно противоположна. Женщины более склонны к развитию РА, возможно, как предполагают некоторые исследователи, из-за содержания женских гормонов, так как эстроген и пролактин, которые стимулируют выработку аутоантител [9]. Напротив, мужчины более подвержены риску худших исходов и высокой смертности при COVID-19, что может быть связано с более высокими уровнями экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) [19].

Однако, самое главное, что дисбаланс цитокинов при COVID-19 очень похож на тот, который наблюдается при воспалительных ревматических заболеваниях. Он включает повышенное содержание провоспалительных и пирогенных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF α , которые ранее были обнаружены при других коронавирусных инфекциях SARS и MERS (ближневосточный респираторный синдром), а также воспалительных хемокинов CCL2 и CXCL10 [7, 10]. Было замечено, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдалось снижение количества CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-лимфоцитов, наряду с более высокими уровнями TNF- α , IL-1 и IL-6 [6] в сыворотке крови. Стоит отметить, что IL-6 является одним из важнейших

медиаторов воспаления при COVID-19, поскольку его уровни коррелируют с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 [20].

Противоревматические и антиковидные лекарства. В разгар пандемии многие исследователи по всему миру изучали потенциальные терапевтические средства, которые могли быть использованы для лечения COVID-19. Учитывая отсутствие эффективной противовирусной терапии против COVID-19, стандартное лечение включало кислородотерапию, искусственную вентиляцию легких и антибиотики. В РФ были попытки использования плазмы, содержащей антитела от выздоровевших пациентов с COVID-19, для лечения пациентов в тяжелом состоянии [21]. Противовирусные средства, которые ранее действовали против других РНК-вирусов, такие как ремдесивир, продемонстрировали потенциальную терапевтическую эффективность против SARS-CoV-2 вирус *in vitro* [22], однако другие исследования показали, что применение ритонавира не приводило к какому-либо снижению смертности, продолжительности госпитализации или риска перехода на искусственную вентиляцию легких [23]. Поэтому ВОЗ приняла решение прекратить его применение у госпитализированных пациентов с COVID-19 [24].

Как упоминалось, существует сходство в цитокиновом дисбалансе при COVID-19 и воспалительных ревматических заболеваниях, поэтому некоторые противоревматические препараты были перенацелены на лечение этой пандемии. Многие противоревматические препараты, особенно биологические агенты, в настоящее время стали использоваться в протоколах лечения COVID-19 [25].

На протяжении многих лет хорошо известно, что такие стероиды, как преднизолон, можно использовать при РА, поскольку они уменьшают боль и обострение синовита, а также замедляют прогрессирование заболевания [26]. Кортикостероиды были введены для терапии COVID-19, поскольку было высказано предположение, что дексаметазон обладает противовоспалительной и иммуносупрессивной ролью, ограничивая активность воспалительных цитокинов, Т- и В-клеток. Кроме того, дексаметазон может снизить смертность у тяжелых пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких [27]. Использование дексаметазона привело к снижению смертности среди больных COVID-19, находившихся на искусственной вентиляции легких, или получавших кислородотерапию [28].

Хлорохин и гидроксихлорохин являются противомаларийными средствами с иммуномодулирующей активностью, широко используемыми в ревматологии. Во время начальной фазы пандемии COVID-19 было высказано предположение, что гидроксихлорохин и хлорохин могут ингибировать репликацию и активность SARS-CoV-2, особенно в случаях вирусной пневмонии при COVID-19 [22, 29]. Это объясняется ранее

описанным противовирусным механизмом действия хлорохина против различных вирусов, включая вирус птичьего гриппа H5N1, вирус Зика, Эбола и SARS-CoV. Хлорохин действует, повышая pH эндосомы, необходимый для слияния вируса и клетки-хозяина, а также препятствуя гликозилированию клеточного рецептора ACE2, тем самым отрицательно влияя на связывание вируса с рецептором [29]. Гидроксихлорохин является более мощным производным, чем хлорохин, и был предложен для лечения инфекции SARS-CoV-2 [30]. Это может быть связано с его многочисленными механизмами действия: противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и антитромботическим, которые необходимы для устранения клинических симптомов при коронавирусной инфекции [30]. Однако ВОЗ объявила, что гидроксихлорохин не будет включен в международное клиническое испытание терапии COVID-19 для госпитализированных пациентов, что было связано с многочисленными исследованиями, в которых не было обнаружено различий в клиническом статусе или летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, получавших гидроксихлорохин с терапией макролидами или без них, по сравнению со стандартным лечением [31, 32].

Из-за присутствия воспалительных цитокинов в плазме и жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19, было предложено использовать такие агенты биологической терапии, как блокатор рецепторов IL-6 тоцилизумаб [33]. Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к IL-6, которое блокирует его сигнальный путь и воспалительный ответ [34]. Тоцилизумаб был одним из наиболее эффективных терапевтических средств для лечения больных РА [35]. Являясь блокатором рецепторов IL-6, тоцилизумаб подавляет цитокиновый шторм, который наблюдается и при COVID-19 и приводит к дисфункции альвеолярно-капиллярного газообмена, фиброзу легких и органной недостаточности [36]. Исходя из этого, тоцилизумаб может быть эффективным лекарственным средством для пациентов с COVID-19, устраняя лихорадку и восстанавливая насыщение крови кислородом, нормализуя уровень СРБ и количество лимфоцитов [37].

Другим ингибитором пути IL-6 является сарилумаб, ингибитор мембранного рецептора IL-6R α , который может быть использован для снижения тяжести респираторных осложнений COVID-19. В недавних сообщениях утверждается, что сарилумаб эффективен у тяжелых пациентов с COVID-19 [38]. Кроме того, в качестве возможной терапии при COVID-19 было предложено использование блокаторов IL-1 [39].

Ранее сообщалось, что вирусный спайковый белок SARS индуцирует зависимое от TNF α выделение ACE2, влияя таким образом на проникновение вируса [40]. Это наводит на мысль о том, что аналогичный эффект можно было бы предположить при SARS-CoV-2,

следовательно, связывая его механизм проникновения с выработкой TNF α . Следовательно, применение ингибиторов TNF α , таких как адалимумаб, может быть эффективным в лечении COVID-19 [41].

Кроме того, другие биологические препараты, такие как ингибитор JAK барицитиниб, который используется для лечения пациентов с РА, были предложены для контроля репликации вируса SARS-CoV-2 и показали положительную терапевтическую эффективность [42]. Это может быть опосредовано ингибированием ключевых регуляторов эндоцитоза, адаптер-ассоциированной протеин киназы 1 (AAK1) и циклин G-ассоциированной киназы (GAK), которое таким образом блокирует проникновение вируса в легкие [43]. Кроме того, ингибиторы JAK могут ослаблять сигнальные пути, связанные с цитокиновым штормом – основным фактором, вызывающим тяжелые симптомы COVID-19 [42]. Барицитиниб в комбинации с ремдесивиром превосходил эффективность применения одного ремдесивира в улучшении клинического состояния у пациентов, получавших кислородотерапию или искусственную вентиляцию легких, с минимальными побочными эффектами [44].

Колхицин, который используется для лечения некоторых ревматических заболеваний, также был предложен для терапии COVID-19. Возможным механизмом его действия может быть неселективное ингибирование инфламмосомы NLRP3, основного маркера воспаления при коронавирусной инфекции [45].

Ввиду отсутствия специфической противовирусной терапии COVID-19 рассматривалась даже вероятность серьезной проблемы, связанной с возможностью нехватки антиревматических препаратов, способных вызывать ремиссию при COVID-19, которые необходимы для лечения пациентов с ревматическими заболеваниями [46].

Заключение

Складывается впечатление, что коронавирусная инфекция запускает те же самые воспалительные пути, что обнаруживались и при РА. Кроме того, патогенез COVID-19 и РА имеет некоторые общие особенности, что привело к новым перспективам использования уже известных синтетических и биологических противоревматических препаратов для терапии коронавирусной инфекции. Опыт и знания ревматологов пригодились в борьбе с пандемией COVID-19, поскольку они лучше других были знакомы с такими терапевтическими средствами, как хлорохин, гидроксихлорохин, биологические препараты против IL-1 и IL-6, а также ингибиторы JAK, которые обычно назначаются при ревматических заболеваниях [47]. Продолжаются исследования, направленные на изучение эффективности этих и других лекарственных средств у больных COVID-19.

Список литературы

1. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J., Tan K.-S., Wang D.-Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020. V. 7 (1). P. 11.
2. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health.* 2020. V. 25 (3). P. 278–280.
3. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet.* 2020. V. 395 (10223). P. 470–473.
4. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., Zimmer T., Thiel V., Janke C., Guggemos W., Seilmaier M., Drosten C., Vollmar P., Zwirgmaier K., Zange S., Wölfel R., Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (10). P. 970–971.
5. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R.-C., Tang C.-L., Wang T., Chen P.-Y., Xiang J., Li S., Wang J.-L., Liang Z., Peng Y.-X., Wei L., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J.-Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.-J., Qiu S.-Q., Luo J., Ye C., Zhu S.-Y., Zhong N. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv.* 2020. 2020.02.06.20020974.
6. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 71 (15). P. 762–768.
7. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020. V. 395 (10229). P. 1033–1034.
8. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365 (23). P. 2205–2219.
9. Alam J., Jantan I., Bukhari S.N.A. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed. Pharmacother.* 2017. V. 92. P. 615–633.
10. Elemam N.M., Hannawi S., Maghazachi A.A. Role of chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Immunotargets Ther.* 2020. V. 9. P. 43–56.
11. Калягин А.Н. Оценка качества жизни у больных ревматоидным артритом // Исследование качества жизни в медицине: материалы Международной конференции. 2002. С. 156-159.
12. Curtis J.R., Singh J.A. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin. Ther.* 2011. V. 33 (6). P. 679–707.

13. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D, Gruben D., Koncz T., Krishnaswami S., Wallenstein G.V., Zang C., Zwillich S.H., van Vollenhovenet R.F. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2014. V. 370 (25). P. 2377–2386.
14. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J., Li Q., Jiang C., Zhou Y., Liu S., Ye C., Zhang P., Xing Y., Guo H., Tang W. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020. V. S0163-4453 (20). P. 30234–30236.
15. Makol A., Crowson C.S., Wetter D.A., Sokumbi O., Matteson E.L., Warrington K.J. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology.* 2014. V. 53 (5). P. 890–899.
16. Castelnovo L., Capelli F., Tamburello A., Faggioli P.M., Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol.* 2020. V. 34 (8). P. 16589.
17. Zhang P., Liu J., Tan B. Hypercoagulation in patients with rheumatoid arthritis correlates with activation of Act1/NF-kb signaling pathway. *J. Rheum Dis Treat.* 2015. V. 1 (4). P. 024.
18. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020. V. 135 (23). P. 2033–2040.
19. Jin J.-M., Bai P., He W., Wu F., Liu X.-F., Han D.-M., Liu S., Yang J.-K. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health.* 2020. V. 8. P. 152.
20. Chen X., Zhao B., Qu Y., Chen Y., Xiong J., Feng Y., Men D., Huang Q., Liu Y., Yang B., Ding J., Li F. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 71 (8). P. 1937-1942.
21. Cao W., Liu X., Bai T., Fan H., Hong K., Song H., Han Y., Lin L., Ruan L., Liet T. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020. V. 7 (3). P. 102.
22. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and Chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel Coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell. Res.* 2020. V. 30 (3). P. 269–271.
23. Horby P.W., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Emberson J., Palfreeman A., Raw J., Elmahi E., Prudon B., Green C., Carley S., Chadwick D., Davies M., Wise M.P., Baillie J.K., Chappell L.C, Faust S.N., Jaki T., Jefferey K., Lim W.S., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Haynes R., Landray M.J. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020. V. 396 (10259). P. 1345-1352.

24. World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. 2020 [Электронный ресурс] <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. (дата обращения: 30.11.2022).
25. Benucci M., Damiani A., Infantino M., Manfredi M., Quartuccio L. Old and new antirheumatic drugs for the treatment of COVID-19. *Joint Bone Spine*. 2020. V. 87 (3). P. 195–197.
26. Dennison E.M., Cooper C. Corticosteroids in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1998. V. 316 (7134). P. 789–790.
27. Theoharides T.C., Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. *J. Biolog. Regul. Homeos Ag.* 2020. V. 34 (3). P. 1–5.
28. Horby P.W., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Emberson J., Palfreeman A., Raw J., Elmahi E., Prudon B., Green C., Carley S., Chadwick D., Davies M., Wise M.P., Baillie J.K., Chap-pell L.C, Faust S.N., Jaki T., Jefferey K., Lim W.S., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New Eng. J. Med.* 2021. V. 384 (8). P. 693–704.
29. Devaux C.A., Rolain J.-M., 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. V. 55 (5). P. 105938.
30. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect Dis*. 2020. V. 71 (15). P. 732–739.
31. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J., Weinberg P., Kirkwood J., Muse A., DeHovitz J., Blog D.S., Hutton B., Holtgrave D.R., Zucker H.A. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020. V. 323 (24). P. 2493–2502.
32. Li X., Wang Y., Agostinis P., Rabson A., Melino G., Carafoli E., Shi Y., Sun E. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis*. 2020. V. 11 (7). P. 512.
33. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol*. 2020. V. 92 (7). P. 814–818.
34. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T., Hashizume M., John M.R., Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020. V. 16 (6). P. 335–345.
35. Fleischmann R.M., Halland A.-M., Brzosko M., Burgos-Vargas R., Mela C., Vernon E., Kremer J.M. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in

patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J. Rheumatol.* 2013. V. 40 (2). P. 113-126.

36. Michot J.M., Albiges L., Chaput N., Saada V., Pommeret F., Griscelli F., Balleyguier C., Besse B., Marabelle A., Netzer F., Merad M., Robert C., Barlesi F., Gachot B., Stoclinet A. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann. Oncol.* 2020. V. 31 (7). P. 961–964.

37. Rizk J.G., Kalantar-Zadeh K., Mehra M.R., Lavie C.J., Rizk Y., Forthale D.N. Pharmac-immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020. V. 80 (13). P. 1267–1292.

38. Gremese E., Cingolani A., Bosello S.L., Alivernini S., Toluoso B., Perniola S., Landi F., Pompili M., Murri R., Santoliquido A., Garcovich M., Sali M., De Pascale G., Gabrielli M., Biscetti F., Montalto M., Tosoni A., Gambassi G., Rapaccini G.L., Iaconelli A., Del Verme L.Z., Petricca L., Fedele A.L., Lizzio M.M., Tamburrini E., Natalello G., Gigante L., Bruno D., Verardi L., Taddei E., Calabrese A., Lombardi F., Bernabei R., Cauda R., Franceschi F., Landolfi R., Richeldi L., Sanguinetti M., Fantoni M., Antonelli M., Gasbarrini A. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *E Clinical Medicine.* 2020. V. 27. P. 100553.

39. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., Oltolini C., Castiglioni B., Din C.T., Boffini N., Tomelleri A., Farina N., Ruggeri A., Rovere-Querini P., Di Lucca G., Martinenghi S., Scotti R., Tresoldi M., Ciceri F., Landoni G., Zangrillo A., Scarpellini P., Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020. V. 2 (6). P. e325–e331.

40. Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., Osawa Y., Tokunaga K., Sata T., Yamamoto N., Sasazuki T., Ishizaka Y. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105 (22). P. 7809–7814.

41. Feldmann M., Maini R.N., Woody J.N., Holgate S.T., Winter G., Rowland M., Richards D., Hussell T. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020. V. 395 (10234). P. 1407–1409.

42. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A., Rawling M., Savory E., Stebbin J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020. V. 395 (10223). P. e30–e31.

43. Sorrell F.J., Szklarz M., Azeez K.R.A., Elkins J.M., Knapp S. Family wide structural analysis of human numb-associated protein kinases. *Structure.* 2016. V. 24(3). P. 401–411.

44. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384 (9). P. 795–807. DOI:10.1056/NEJMoa2031994Ç.

45. Deftereos S.G., Siasos G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Angelidis C., Giotaki S.G., Gargalianos P., Giamarellou H., Gogos C., Daikos G., Lazanas M., Lagiou P., Saroglou G., Sipsas N., Tsiodras S., Chatzigeorgiou D., Moussas N., Kotanidou A., Koulouris N., Oikonomou E., Kaoukis A., Kossyvakis C., Raisakis K., Fountoulaki K., Comis M., Tsiachris D., Sarri E., Theodorakis A., Martinez-Dolz L., Sanz-Sánchez J., Reimers B., Stefanini G.G., Cleman M., Filippou D., Olympios C.D., Pyrgakis V.N., Goudevenos J., Hahalis G., Kolettis T.M., Iliodromitis E., Tousoulis D., Stefanadis C. The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): rationale and study design. *Hellenic J. Cardiol.* 2020. V. 61(1). P. 42–45. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.03.002.
46. McInnes I.B. COVID-19 and rheumatology: first steps towards a different future? *Ann Rheum Dis.* 2020. V. 79 (5). P. 551–552. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217494.
47. Puxeddu I., Ferro F., Bartoloni E., Elefante E., Baldini C., Scirè C.A., Talarico R.A., Migliorini P., Mosca M., Bombardieri S. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. One year later. *Clin Exp Rheumatol.* 2021. V. 39 (1). P. 203-213.