

# Гиперинтерферонемия при ревматических заболеваниях как фактор защиты против вирусных инфекций

В.В. Вахлевский, профессор В.В. Тыренко, к.м.н. И.С. Свинцицкая

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Роль гиперинтерферонемии в патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) доказана во многих исследованиях, но на сегодняшний день отсутствуют исследования, демонстрирующие саногенетическую роль гиперинтерферонемии как фактора противовирусной защиты у пациентов с РЗ. В данной статье авторы рассматривают защитную роль гиперинтерферонемии у пациентов с РЗ при вирусных инфекциях. Так, на сегодняшний день в ряде крупных исследований, организованных Глобальным ревматологическим альянсом и Европейской антиревматической лигой, констатируется лишь влияние тех или иных факторов и различных лекарственных средств на течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с РЗ, но отсутствуют объяснения причин такого влияния. Это обстоятельство послужило толчком к изучению нами уровня интерферонов (ИФН) как фактора противовирусной защиты у пациентов с РЗ и влияния противоревматических препаратов на уровень ИФН. Авторами представлены и обсуждаются предварительные результаты собственного исследования, в котором было показано, что подавление продукции ИФН у разных иммуносупрессивных препаратов значительно отличается.

**Ключевые слова:** COVID-19, аутоиммунные заболевания, интерферон, цитокины, противоревматические препараты, ревматические заболевания, вирусы.

**Для цитирования:** Вахлевский В.В., Тыренко В.В., Свинцицкая И.С. Гиперинтерферонемия при ревматических заболеваниях как фактор защиты против вирусных инфекций. РМЖ. 2022;6:36–41.

## ABSTRACT

Hyperinterferonemia in rheumatic diseases as a protection factor against viral infections

V.V. Vakhlevsky, V.V. Tyrenko, I.S. Svintsitskaya

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

The role of hyperinterferonemia in the pathogenesis of rheumatic diseases (RD) has been proven in many studies. However, to date there are no studies demonstrating the sanogenetic role of hyperinterferonemia as an antiviral protection factor in patients with RD. In this article, the authors consider the protective role of hyperinterferonemia in patients with RD in viral infections. Nowadays, in a number of large-scale studies organized by the Global Rheumatology Alliance (GRA) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), only the influence of certain factors and various medications on the course of a new coronavirus infection in patients with RD is stated with no explanations for the reasons for such an influence. This circumstance was the impetus for our study of the interferons (IFN) level as a factor of antiviral protection in patients with RD and the effect of anti-rheumatic drugs on the IFN level. The authors present and discuss the preliminary results of their research, in which it was shown that the inhibition of IFN production in various anti-rheumatic drugs differs significantly.

**Keywords:** COVID-19, autoimmune diseases, interferon, cytokines, anti-rheumatic drugs, rheumatic diseases, viruses.

**For citation:** Vakhlevsky V.V., Tyrenko V.V., Svintsitskaya I.S. Hyperinterferonemia in rheumatic diseases as a protection factor against viral infections. RMJ. 2022;6:36–41.

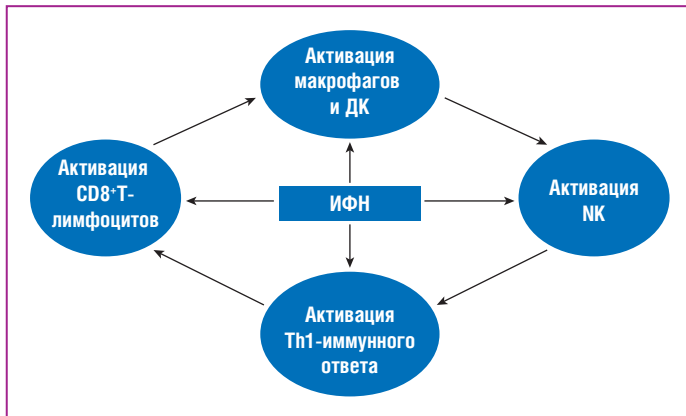
## ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфекционной патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) всегда занимала особое место в ревматологии. Этому способствует и наличие дисбаланса со стороны собственной иммунной системы, и применение иммуносупрессивной терапии. Более того, многие инфекционные агенты в ревматологии рассматриваются как триггерные факторы. Так, по оценкам специалистов, инфекционные заболевания у человека вызываются примерно 600 различными вирусами [1].

Вирусы были открыты в 1892 г. русским ученым Д.И. Ивановским, но только к 1930–1940 гг. была сформулирована концепция о вирусах как организмах [1]. Такое запоздалое понимание важности вирусов как инфекционных агентов привело и к задержке разработки эффектив-

ных методов лечения, и только в 1950-х годах началось активное изучение вирусов и факторов защиты организма от них. Это обстоятельство дало мощный толчок к изучению механизмов противовирусной защиты организма, и в 1957 г. в Великобритании А. Isaacs и J. Lindenmann описали механизмы вирусной интерференции. Тогда же была доказана связь этого феномена с уникальными антивирусными белками — интерферонами (ИФН) [2].

Как видно из рисунка 1, ИФН активируют доиммунные и клеточно-опосредованные иммунные механизмы, связанные с активацией макрофагов и дендритных клеток (ДК), активацией натуральных киллеров (NK) и цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Макрофаги расщепляют крупные белковые молекулы антигена до пептидов размером 12–25 аминокислотных остатков за счет увеличения актив-



**Рис. 1.** Влияние ИФН на различные клеточные элементы иммунной системы

ности окислительных ферментов в фаголизосомах. В итоге это приводит к усилению антигенпрезентации и активации клеточно-опосредованных механизмов адаптивного противовирусного иммунитета. Другими немаловажными клеточными элементами противовирусной защиты являются

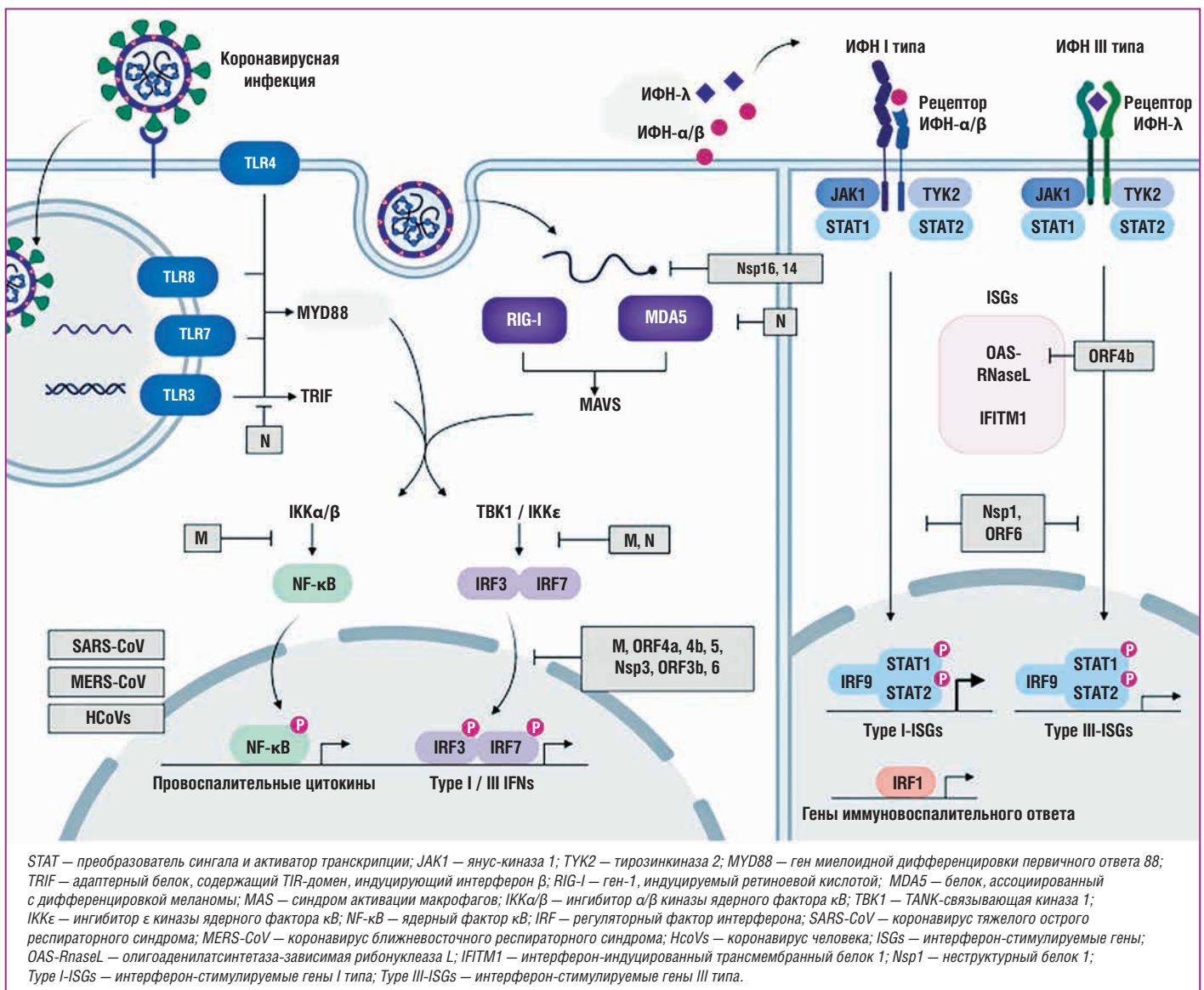
NK и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Они активируются разными механизмами, но в итоге это приводит к активации перфорин-гранзимовой системы и запуску апоптоза в вирус-инфицированной клетке без развития воспаления [3].

Индукция синтеза ИФН (рис. 2) происходит при проникновении различных патогенов (вирусы, бактерии) в организм человека, которые реагируют с паттерн-распознающими рецепторами [4]. Одним из вариантов таких рецепторов являются толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor — TLR). Основными рецепторами, распознающими вирусные нуклеиновые кислоты, служат эндосомальные TLR-3, -7, -8 и -9 [5].

Основной механизм действия ИФН — подавление трансляции вирусной ДНК или РНК на рибосомах вирус-инфицированной клетки [6, 7].

Таким образом, ИФН являются важными факторами естественного (врожденного) иммунитета и осуществляют распознавание и элиминацию носителей чужеродной генетической информации [6, 8, 9].

Одним из важных моментов в противовирусной защите организма является не только выработка ИФН, но своевременность их продукции (рис. 3) [10].



**Рис. 2.** Этапы активации интерфероновых генов и механизм действия ИФН [4]

В течение первых 30–40 мин происходит активация клеточного генома после воздействия внешних факторов с клеточными рецепторами, уже через 2–3 ч в периферической крови определяются функционально активные молекулы ИФН. Через 6–8 ч их концентрация достигает максимума, обеспечивая защиту окружающих клеток от чужеродной информации, и в дальнейшем происходит элиминация вируса (см. рис. 3) [11–13].

## ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ ОТВЕТ ПРИ COVID-19

Вследствие несвоевременности ответа при новой коронавирусной инфекции COVID-19 заболевание протекает более тяжело [14]. Более поздняя продукция ИФН (на 4-й неделе заболевания) также приводит к более тяжелому течению COVID-19 и неблагоприятному прогнозу [15]. Недостаточный синтез ИФН вызывает нарушение адекватного противовирусного ответа. Данная гипотеза подтверждается результатами экспериментальных исследований (с удалением рецепторов ИФН, а также у нокаутированных мышей по гену *STAT1* или при введении нейтрализующих антител к ИФН I типа) [16]. Эта закономерность характерна для большинства вирусов, в том числе и SARS-CoV-2. Недавние исследования *in vitro* показали, что SARS-CoV-2 высокочувствителен как к ИФН- $\alpha$ , так и к ИФН- $\beta$  [17, 18]. Наличие аутоантител, нейтрализующих ИФН- $\alpha_2$  и/или ИФН- $\omega$ , выявлено у 20% пациентов старше 80 лет с угрожающей жизни пневмонией, вызванной COVID-19. Такие же антитела присутствуют более чем у 13,6% пациентов в других возрастных группах [19]. Ретроспективное когортное исследование 446 пациентов с COVID-19 показало, что раннее введение ИФН- $\alpha_{2b}$  способствовало сокращению дней госпитализации, в то время как поздняя терапия ИФН увеличивала смертность и задерживала выздоровление [20].

Так, ранняя гиперпродукция ИФН приводит к формированию острого воспалительного ответа в месте внедрения патогена и последующей его элиминации из организма. В то же время при длительной хронической гиперинтерферонемии создаются патогенетические предпосылки к развитию аутоиммунитета с хронической альтерацией собственных тканей организма.

Таким образом, гиперинтерферонемия в острой стадии инфекционного процесса имеет важное сапогенетическое значение. Изучение ИФН не ограничивается только противовирусными свойствами данных молекул, оценивается их влияние на патогенез различных заболеваний, в том числе РЗ.

## РОЛЬ ГИПЕРИНТЕРФЕРОНЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЗ

В 1974 г. впервые профессором С.В. Скурковичем теоретически обосновано применение антитела к ИФН для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [21]. Это были первые попытки изучения гиперинтерферонемии как основы патологического процесса при РЗ. В 1980-е годы активно проводились исследования по определению ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови и тканях пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [22, 23]. В начале 2000-х годов определена роль ДК и ИФН- $\alpha$  в патогенезе СКВ [24]. В последние годы накоплено большое количество данных о роли ИФН- $\alpha$  при аутоиммунных заболеваниях [25, 26]. Наиболее хорошо изучена патоген-



Рис. 3. Уровень ИФН в зависимости от стадии инфекционного процесса [10]

ная роль ИФН- $\alpha$  при СКВ [27, 28]. Гиперинтерферонемия ИФН- $\alpha$  в сыворотке пациентов с СКВ в первую очередь обусловлена преобладанием ИФН- $\alpha$  [29]. Доказана четкая корреляционная связь между уровнем циркулирующего ИФН- $\alpha$  и тяжестью течения СКВ [30], а также наличием антител к Ro/SS-A и антител к рибонуклеопротеидам [31]. В то же время синтез аутоантител к ИФН- $\alpha$  характеризовался более благоприятным течением СКВ [32]. Увеличение уровня плазмощитоидных ДК и ИФН- $\alpha/\beta$  в синовиальной ткани было отмечено и у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [33]. Имеются данные о гиперинтерферонемии ИФН- $\alpha$  при синдроме Шегрена (СШ) [34, 35], так как отмечено носительство сходных генов, ассоциирующихся с гиперпродукцией ИФН- $\alpha$  как при СКВ, так и при СШ [36]. Гиперинтерферонемия ИФН- $\alpha$  определялась и у пациентов с системной склеродермией [37], и у пациентов с дерматомиозитом/полимиозитом [38, 39]. Кроме того, была показана и роль ИФН- $\gamma$  в патогенезе РА, при котором уровень ИФН- $\gamma$  достоверно выше, чем у здоровых. Более того, уровень ИФН- $\gamma$  повышался в зависимости от степени активности заболевания (табл. 1) [40].

Таким образом, роль гиперинтерферонемии в патогенезе РЗ доказана большим количеством исследований, но на сегодняшний день отсутствуют работы, доказывающие сапогенетическую роль гиперинтерферонемии как фактора противовирусной защиты у пациентов с РЗ.

В исследовании, инициированном Глобальным ревматологическим альянсом и Европейским альянсом ассоциации ревматологов (EULAR), проведенном в период с 24 марта 2020 г. по 12 апреля 2021 г., зарегистрировано в общей сложности 15 127 человек с РЗ, переболевших COVID-19. Авторами проанализированы данные 2869 пациентов с РА, которые принимали абатацепт ( $n=237$ ), ритуксимаб ( $n=364$ ), ингибиторы интерлейкина 6 ( $n=317$ ), ингибиторы янус-киназы (JAK) ( $n=563$ ) или ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО) ( $n=1388$ ) (см. табл. 1) [41].

В своем исследовании авторы пришли к выводу, что применение ритуксимаба или ингибиторов JAK в период заболевания COVID-19 связано с худшими исходами COVID-19 по сравнению с исходами у пациентов, получавших ингибиторы ФНО [40]. В данной работе констатируется лишь факт влияния противоревматических препаратов на течение COVID-19, но отсутствует объяснение этих наблюдений.



**Таблица 1.** Сравнительная характеристика влияния различных групп иммуносупрессивных препаратов на риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 [41]

Исходы COVID-19	Абатацепт		Ритуксимаб		Ингибиторы ИЛ-6		Ингибиторы JAK		Ингибиторы ФНО
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	
Госпитализация	1,18 (0,76–1,82)	0,47	4,53 (3,32–6,18)	<0,01	0,84 (0,53–1,33)	0,45	2,40 (1,78–3,24)	<0,01	Ref
Госпитализация с проведением респираторной поддержки или летальный исход	1,12 (0,70–1,81)	0,63	2,87 (2,03–4,06)	<0,01	0,72 (0,43–1,20)	0,20	1,55 (1,04–2,18)	0,01	Ref
Летальный исход	1,46 (0,72–2,89)	0,30	4,57 (3,32–9,01)	<0,01	1,13 (0,50–2,59)	0,77	2,04 (1,58–2,65)	<0,01	Ref
ИВЛ (только для госпитализированных пациентов, n=613)	1,41 (0,94–2,10)	0,09	4,05 (3,08–5,33)	<0,01	0,75 (0,51–1,10)	0,14	2,03 (1,56–2,62)	<0,01	Ref
ИВЛ или летальный исход	1,14 (0,78–1,66)	0,50	4,44 (3,39–5,82)	<0,01	0,74 (0,50–1,09)	0,12	2,02 (1,56–2,61)	<0,01	Ref

**Примечание.** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИВЛ — искусственная вентиляция легких, Ref — референтное значение, необходимое для сравнения с другими группами препаратов.

## ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ ИФН у ПАЦИЕНТОВ с РЗ

Нами проведено изучение уровня ИФН как фактора противовирусной защиты у пациентов с РЗ и влияние противоревматических препаратов на их уровень.

С целью выявления работ, посвященных данной проблематике при других вирусных инфекциях, в том числе и при COVID-19, перед началом исследования авторами проведен информационный анализ глубиной до 10 лет с использованием как отечественных, так и зарубежных журналов, электронных баз данных: реферативных баз PubMed на сайте [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com), фондов ЦНМБ 1 МГМУ им. И.М. Сеченова на сайте <http://www.scsml.rssi.ru/>, РГБ на сайтах <http://www.rsl.ru>; [www.medline.ru](http://www.medline.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Анализ литературы позволил выявить такие факторы риска неблагоприятного течения вирусных заболеваний, как сопутствующие заболевания, влияние иммуносупрессивных препаратов на течение COVID-19.

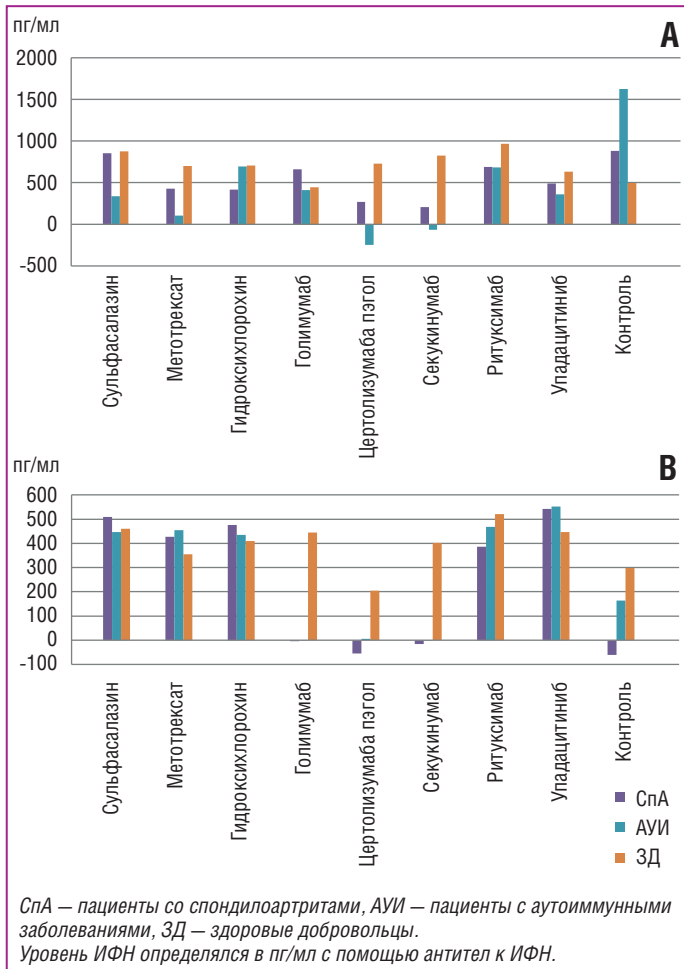
Проводился отбор пациентов с РЗ, перенесших COVID-19. Оценивалась активность РЗ (с помощью стандартных индексов активности в соответствии с нозологической формой РЗ) по данным медицинских карт до заболевания COVID-19, а также наличие значимой сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет). После ретроспективного анализа полученных данных пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — с иммуновоспалительными заболеваниями (спондилоартриты (SpA)), 2-я группа — с аутоиммунными заболеваниями (РА, СКВ, СШ), каждая из групп поделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа — со значимыми сопутствующими заболеваниями, 2-я — без значимой сопутствующей патологии. Третью группу составили здоровые добровольцы. Отбор образцов крови проводился до очередного введения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таргетных синтетических препаратов (отмывочный период выбирали с учетом периода полувыведения лекарственного сред-

ства). После инкубации образцов цельной крови с лекарственными препаратами в течение 3 ч (сульфасалазин, метотрексат, гидроксихлорохин, голимумаб, цертолизумаба пэгол, секукинумаб, ритуксимаб или упадацитиниб) оценивался уровень ИФН в крови с помощью моноклональных антител. За нормальные значения принимались параметры уровня ИФН у здоровых лиц без РЗ до добавления в их образцы крови иммуносупрессивных препаратов. В качестве контроля использовался физиологический раствор.

На данный момент в исследовании приняло участие 37 человек, из них 20 — с SpA, 10 — с аутоиммунными заболеваниями (РА, СКВ, СШ), 7 человек — здоровые добровольцы (контрольная группа). С учетом небольшого объема выборки на момент написания данной статьи не учитывались такие факторы, как наличие значимой сопутствующей патологии, возраст пациентов, и не оценивались корреляционные связи между активностью заболевания и уровнем гиперинтерферонемии.

Предварительные результаты исследования представлены на рисунке 4. Следует отметить, что ИФН- $\alpha$  при длительной продукции подавляет продукцию ИФН- $\gamma$ , и, соответственно, подавление выработки ИФН- $\alpha$  сопровождается повышением уровня ИФН- $\gamma$ . Наличие гиперинтерферонемии (преимущественно за счет ИФН- $\alpha$ ), наблюдаемой у пациентов как с аутоиммунными, так и с иммуновоспалительными заболеваниями, не вызывает сомнений. При этом подавление продукции ИФН у разных иммуносупрессивных препаратов значительно отличается. Так, если у одного из представителей ингибиторов JAK — упадацитиниба снижение уровня ИФН объясняется его основным механизмом действия, то причина снижения уровня ИФН при воздействии другими группами иммуносупрессивных препаратов остается неясной. Более того, наличие гиперинтерферонемии в группе здоровых добровольцев при воздействии различных групп иммуносупрессивных препаратов требует дальнейшего, более глубокого изучения данного феномена.

Стоит отметить, что препараты, нейтрализующие ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17, достоверно значимо снижают уровень



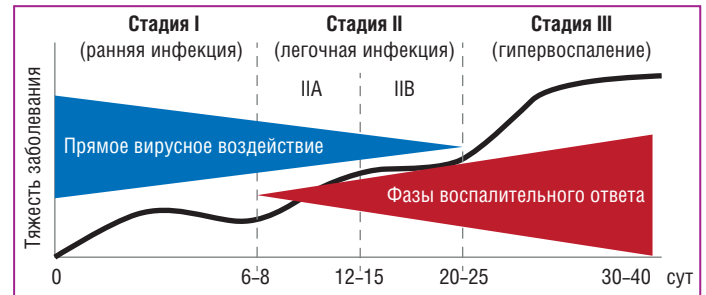
**Рис. 4.** Влияние различных иммуносупрессивных препаратов на уровень ИФН- $\alpha$  (А) и ИФН- $\gamma$  (В) в крови (*in vitro*)

как ИФН- $\alpha$ , так и ИФН- $\gamma$ , что, вероятнее всего, связано не с прямым эффектом указанных групп препаратов, а с дополнительными (плейотропными) эффектами. Еще одним достаточно важным моментом является подавление уровня ИФН- $\alpha$  анти-В-клеточным препаратом ритуксимаб.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить высокий риск инфекционных осложнений при применении иммуносупрессивной терапии у пациентов с РЗ через подавление интерференообразования как основного фактора противинфекционной защиты организма.

## COVID-19 у пациентов с ИВРЗ

На сегодняшний день отсутствует четкая стратегия ведения пациентов с РЗ во время пандемии COVID-19. Согласно временным методическим рекомендациям [42] в случае инфицирования SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ следует временно (до полного выздоровления) прервать их лечение стандартными БПВП (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн), ГИБП (ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, -17, -12/23, -23), блокаторами стимуляции Т-клеток, анти-В-клеточными препаратами (ритуксимаб, белиумаб) и таргетными БПВП (ингибиторы JAK и фосфодиэстеразы 4-го типа). В то же время пациентам без РЗ рекомендуется назначение ингибиторов JAK-1, -2 (барицитиниба или тофацитиниба) или ГИБП: или антагониста рецептора ИЛ-6 левалимаба (подкожно/внутривенно), или блокатора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно/внутривенно), или антагониста рецептора ИЛ-1 $\alpha$ /ИЛ-1 $\beta$  —



**Рис. 5.** Стадии инфекционного процесса при COVID-19 [50]

анакинры в течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и/или антигены SARS-CoV-2.

На наш взгляд, с учетом полученных данных подобная концепция ведения пациентов с РЗ в период пандемии COVID-19 является не совсем корректной.

Так, COVID-19, как и другие вирусные инфекции, имеет определенные стадии заболевания. Первая стадия обусловлена прямым вирусным воздействием на клетки организма в месте внедрения вируса. На данном этапе гиперинтерферонемия имеет решающее значение в локализации очага инфекции и элиминации вирусов, в связи с чем отмена иммуносупрессивной терапии при инфицировании SARS-CoV-2 абсолютно оправдана.

В данной стадии заболевания большую роль играет наличие значимой сопутствующей патологии, такой как ИБС и АГ, в основе которых лежит атеросклероз как хронический воспалительный процесс. Основными клеточными компонентами атеросклеротической бляшки выступают активированные макрофаги — основные продуценты таких цитокинов, как ИЛ-6, -1 $\beta$  и ФНО. Атеросклероз ассоциирован с высоким уровнем проатерогенных воспалительных цитокинов — ИЛ-1 $\beta$  и -6 [43–45]. Данные цитокины стимулируют в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора, который в свою очередь повышает продукцию гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ). В свою очередь АКТГ инициирует выброс из клеток коры надпочечников в кровь глюкокортикоидных гормонов, что в итоге приводит к ингибированию экспрессии в клетках генов ИЛ. Также глюкокортикостероиды способны приводить к изменению баланса между Th1- и Th2-субпопуляциями в сторону преобладания Th2-клеток, что способствует более выраженному гуморальному ответу [46]. Данные изменения приводят к увеличению продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который является мощным ингибитором макрофагов, блокирующим метаболическую программу макрофагов при встрече с антигеном [47], что вызывает угнетение синтеза ИФН. В данной ситуации макрофаги из «дирижеров» иммунного ответа становятся «троянским конем» и способствуют распространению вируса по организму, что приводит к альтерации большого количества тканей и активации клеточных макрофагов. Стоит отметить, что к макрофагам также относятся гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, макрофаги селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, брюшной полости, остеокласты, клетки микроглии нервной системы [48]. Активация данных клеток приводит к синдрому гиперпродукции цитокинов и полисиндромному (системному) характеру заболевания. Таким образом, гиперинтерферонемия, в том числе за счет ИФН- $\gamma$  — мощ-

ного активатора макрофагов [49], в начале заболевания является залогом лучшего прогноза у пациента и фактором снижения риска хронического течения инфекционного процесса. Стадии инфекционного процесса при COVID-19 отражены на рисунке 5 [50].

Во вторую стадию заболевания, начиная со 2-й недели, гиперинтерферонемия является патологическим процессом, приводящим к синдрому гиперпродукции цитокинов за счет продолжающейся активации макрофагов, NK и цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. В этой стадии заболевания происходит активация клеток адаптивного иммунитета, в то время как влияние самого вируса уже минимально. Начиная со второй стадии заболевания COVID-19 можно рассматривать в рамках острого аутоиммунного процесса (табл. 2). Это позволяет теоретически обосновать более раннее назначение иммуносупрессивной терапии — с 7–8-го дня заболевания. В итоге более ранняя иммуносупрессивная терапия при COVID-19 у пациентов с РЗ приведет к уменьшению патологического влияния гиперинтерферонемии. Данная стратегия лечения снизит риск развития синдрома гиперпродукции цитокинов, позволит удерживать активность основного РЗ на доковидном уровне и будет способствовать профилактике бактериальных осложнений, так как ИФН снижают антибактериальную активность фагоцитов [51], что в итоге проявляется снижением резистентности организма к бактериальным инфекциям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с РЗ отмечается исходно высокий уровень ИФН, что обеспечивает протективную (защитную) функцию по отношению к вирусным инфекциям. Применение различных групп иммуносупрессивных препаратов приводит к снижению уровня ИФН как главных факторов противовирусной защиты. Данной особенностью обусловлен худший исход заболевания у этой категории пациентов. Лекарственные препараты на основе моноклональных антител к различным цитокинам, имея продолжительный период полувыведения, способствуют более длительному угнетению противовирусной защиты организма. Такая особенность фармакодинамики лекарственных препаратов позволяет нам выделить две категории пациентов с РЗ, требующие различных подходов к терапии. Так, пациентам, у которых применяются иммуносупрессивные препараты с периодом полувыведения от 1 до 4 нед., целесообразно в начальном периоде заболевания использовать экзогенные ИФН в качестве патогенетической терапии. Пациентам, которые получают иммуносупрессивные препараты с периодом полувыведения до 24 ч, требуется кратковременная отмена вышеуказанной терапии без дополнительного назначения экзогенных ИФН. Дальнейшая же тактика ведения пациентов будет абсолютно идентичной. В частности, раннее (7–8 сут инфекционного заболевания, в том числе COVID-19) назначение цитостатической терапии пациентам с РЗ будет препятствовать развитию синдрома гиперпродукции цитокинов, а также предотвратит повышение острофазовой активности заболевания.

## Литература

1. Лобзин Ю.В., Белоzerov Е.С., Беляева Т.В., Вожанин В.М. Вирусные болезни человека. СПб.: СпецЛит; 2015. [Lobzin Yu.V., Belozerov Ye.S., Belyayeva T.V., Vozhanin V.M. Human viral diseases. SPb.: SpetsLit; 2015 (in Russ.).]

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика проявлений аутоиммунитета при COVID-19 и РЗ [52–55]

COVID-19 как проявление острого аутоиммунного заболевания	РЗ как проявление хронического аутоиммунного заболевания
Наличие генетических факторов: HLA DRB1 — ассоциирован с легким течением заболевания HLA A, B, C — ассоциирован с более тяжелым течением заболевания	Наличие генетических факторов: HLA DRB1 — ассоциирован с высоким риском развития РА, СКВ, АФС HLA B27, B7 — ассоциирован с высоким риском развития СпА
Наличие синдрома гиперпродукции цитокинов, в том числе ИФН	
Полисиндромный (системный) характер течения заболевания	
Наличие аутоантител (преимущественно при тяжелом течении)	Наличие аутоантител (при аутоиммунных заболеваниях)
Положительный эффект от применения ГИБП и таргетных синтетических препаратов	

- Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957;147(927):258–267. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048.
- Хайтов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Khaitov R.M. Immunology: structure and functions of the immune system: a textbook. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).]
- Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons — Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. Cell Host Microbe. 2020;27(6):870–878. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
- Thompson M., Kaminsky J., Kurt-Jones E., Fitzgerald K. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. Viruses. 2011;3(6):920–940. DOI: 10.3390/v3060920.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). M.: GEOTAR-Media; 2005 (in Russ.).]
- Sen G.C. Viruses and interferons. Annu Rev Microbiol. 2001;55:255–281. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.255.
- Наровлянский А.Н. Классификация и механизмы действия интерферонов. В кн.: Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Под ред. Ершова Ф.И. М.; 2007:44–50. [Narovlyanskiy A.N. Classification and mechanisms of action of interferons. In: Theoretical and Applied Aspects of the Interferon System: On the 60<sup>th</sup> Anniversary of the Discovery of Interferon Tops. Ershov F.I., ed. M.; 2007:44–50 (in Russ.).]
- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996. [Ershov F.I. The interferon system in normal and pathological conditions. M.: Meditsina; 1996 (in Russ.).]
- Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018;63(1):10–18. [Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60<sup>th</sup> anniversary of the discovery of interferons. Problems of Virology. 2018;63(1):10–18 (in Russ.).] DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
- Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Интерфероны и индукторы интерферонов. В кн.: Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Хайтова Р.М., Атауллаханова Р.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011:80–98. [Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Interferons and interferon inducers. In: Immunotherapy: a guide for physicians. Khaitov R.M., Ataullakhanov R.I., ed. M.: GEOTAR-Media; 2011:80–98 (in Russ.).]
- Интерферон-2011. Сборник научных статей. Под ред. Ершова Ф.И., Наровлянского А.Н. М.; 2012. [Interferon-2011. Collection of scientific articles. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N., ed. M.; 2012 (in Russ.).]
- Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Ershov F.I. Antiviral drugs: a handbook. M.: GEOTAR-Media; 2006 (in Russ.).]
- Zhou T., Su T.T., Mudianto T., Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. J Exp Med. 2020;217(10):e20200674. DOI: 10.1084/jem.20200674.
- Zhao Y., Qin L., Zhang P. et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. JCI Insight. 2020;5(13):e139834. DOI: 10.1172/jci.insight.139834.
- Sheehan K.C., Lazear H.M., Diamond M.S., Schreiber R.D. Selective Blockade of Interferon- $\alpha$  and - $\beta$  Reveals Their Non-Redundant Functions in a Mouse Model of West Nile Virus Infection. PLoS One. 2015;10(5):e0128636. DOI: 10.1371/journal.pone.0128636.
- Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J. et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. Antiviral Res. 2020;179:104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811.
- Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M. et al. Type I Interferon Susceptibility Distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. J Virol. 2020;94(23):e01410–e01420. DOI: 10.1128/JVI.01410-20.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>