

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Заборских И.В.¹, Симоненко В.Б.², Сарманаев С.Х.^{3,5}, Туктарова Р.Р.⁴, Юрина Ю.О.⁵

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРЕДОЗИРОВКИ МЕТОТРЕКСАТА, ОСОБЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹ГАУЗ «Городская больница № 2 г. Миасс» Многопрофильный медицинский центр «Северный», 456304, Миасс, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве Минобороны России, 107392, Россия

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина

Федерального медико-биологического агентства», 119435, Москва, Россия

⁴ГБУЗ Республики Башкортостан Городская клиническая больница № 21 г. Уфа, 450071, Уфа, Россия

⁵Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Россия

Многообразие и низкая специфичность клинических проявлений заболевания COVID-19, его широкое распространение представляют трудности для дифференциальной диагностики, в том числе с состояниями, обусловленными передозировкой лекарственных средств. Трудный опыт оказания медицинской помощи в пандемию коронавирусной инфекции обращает внимание на важность и необходимость дальнейшего совершенствования ее диагностики, в особенности при коморбидных состояниях. Приводится описание клинического случая дифференциальной диагностики неiatrogenной передозировки метотрексата у пациента с предварительным диагнозом COVID-19 (U07.2 — вирус не установлен).

Ключевые слова: COVID-19; диагностика; коморбидные состояния; метотрексат; передозировка лекарственных средств; отравление.

Для цитирования: Заборских И.В., Симоненко В.Б., Сарманаев С.Х., Туктарова Р.Р., Юрина Ю.О. Клинический случай передозировки метотрексата, особенность диагностики в условиях пандемии COVID-19. *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5): 241–246. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-241-246>

Для корреспонденции: Сарманаев Салават Хамитович — e-mail: ssarm@bk.ru

Zaborskikh I.V.¹, Simonenko V.B.², Sarmanaev S.Kh.^{3,5}, Tuktarova R.R.⁴, Yurina Yu.O.⁵

CLINICAL CASE OF METHOTREXATE OVERDOSE, THE PECULIARITY OF DIAGNOSTICS IN THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC

¹City Hospital No. 2 of Miass Multidisciplinary Medical Center “Severny”, 456304, Miass, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

³Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, 119435, Moscow, Russia

⁴City Clinical Hospital No. 21 Ufa, 450071, Ufa, Russia

⁵Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency”, 125371, Moscow, Russia

The diversity and low specificity of clinical manifestations of COVID-19, as well as its widespread prevalence, present difficulties for differential diagnosis, including conditions caused by drug overdose. The challenging experience of providing medical care during the coronavirus pandemic draws attention to the importance and necessity of further improving its diagnosis, especially in comorbid conditions. A clinical case of differential diagnosis of non-iatrogenic overdose of methotrexate in a patient with a preliminary diagnosis (virus unknown) is described: U07.2 (ICD-10) COVID-19.

Keywords: COVID-19; diagnosis; comorbid conditions; methotrexate; drug overdose; poisoning.

For citation: Zaborskikh I.V., Simonenko V.B., Sarmanaev S.Kh., Tuktarova R.R., Yurina Yu.O. Clinical case of methotrexate overdose, the peculiarity of diagnostics in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):241–246. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-241-246>

For correspondence: Salavat Kh. Sarmanaev — e-mail: ssarm@bk.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Таблица 1

Сравнение проявлений COVID-19 [1–3, 6–8, 11] и передозировки метотрексата [4, 9, 10, 12]

Клинические проявления	Частота, %	
	COVID-19	передозировка метотрексата
Гипертермия	> 90	до 15
Проявления нарушения функции легких	80	7
Пневмония	до 100	21
Неврологические проявления	до 44	до 15
Нарушения пищеварения (в т.ч. стоматит)	до 39,6	до 27
Нарушение функции почек	до 7,0	до 12
Кожные проявления	до 20	до 10
Изменения гемограммы	до 82,1	до 53

Примечание: возможны также сердцебиение, конъюнктивит и проч., которые в дебюте инфекции могут наблюдаться в отсутствие гипертермии.

Метотрексат (4-амино-10-метилптероилглутамовая кислота) — лекарственный препарат с широтой терапевтического действия в дозовом диапазоне от 7,5 мг в неделю в ревматологии до 1 г одновременно в лечении онкологических заболеваний. Клиницисту может быть не просто определить передозировку¹ у пациента, страдающего ревматоидным артритом и получающего метотрексат в низкой и средней дозировках.

Высокая обращаемость за медицинской помощью пациентов с заболеванием COVID-19 определяет диагностическую настороженность практических врачей в период пандемии. Низкая специфичность клинической картины COVID-19 [1–3] и элементы сходства течения коронавирусной инфекции с клиникой других заболеваний, в том числе с передозировкой¹ метотрексата (табл. 1), могут существенно затруднять диагностику [4, 5], особенно при отсутствии лабораторной идентификации вирусной инфекции. Высокая заболеваемость, перегрузка медицинского персонала и укорочение времени принятия решения обуславливают риск гипердиагностики коронавирусной инфекции.

При проведении высокодозной терапии метотрексатом признаки его передозировки в форме панцитопении и патологии нервной системы (лейкоэнцефалопатии) очевидны и предсказуемы [13, 14], в отличие от ургентного состояния на фоне приема пациентом малых и средних терапевтических доз.

Цель работы. Анализ клинического случая передозировки метотрексата и особенностей его диагностики у пациента с иммуноопосредованной патологией в условиях пандемии COVID-19.

Данные о течении коморбидных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний у пациентов с COVID-19, длительно получающих системную иммунодепрессивную терапию, немногочисленны [15, 16]. Предлагаем описание клинического случая, произошедшего с пациентом, страдавшим ревматоидным артритом и проявлением неадекватной передозировки метотрексата, которая представляла трудность для дифференциальной диагностики с COVID-19 и выбора адекватной терапевтической тактики.

Клинический случай

Пациент П., 71 год², в мае 2020 г.³ был экстренно госпитализирован с жалобами на повышение температуры тела, общую слабость, цефалгию, анорексию, боль и десять дней назад на везикулезную кожную сыпь по ходу X межреберного промежутка справа.

¹ Передозировка — это использование лекарства в дозе, превышающей терапевтическую, ведущее к возникновению токсических эффектов, т.е. отравления (РЛС).

² Информированное согласие от пациента получено.

³ При оказании медицинской помощи пациенту с COVID-19 руководствовались указаниями актуальной версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». Версия 6 от 28.04.2020 (утв. Министерством здравоохранения РФ). 143 с. (Приложения 7–9).

Объективно: состояние средней степени тяжести, гипертермия. Питание пониженное. Видимые слизистые и кожные покровы бледные, тургор снижен, геморрагические струпы на коже поясничной области спины, живота без признаков инфицирования. Лимфоузлы не пальпируются. Сознание сохранено, несколько заторможен, ориентирован правильно. Двигательная активность сохранена. Зрачки D=S. Менингеальные знаки отсутствуют. Очаговых симптомов нет.

Дыхание жесткое, проводится во все отделы легких, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту, SpO₂ 96% при дыхании воздухом. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 72 в минуту, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Диурез сохранен. Отеков нет.

Анамнез заболевания. Пациент считает себя больным в течение 20 дней с момента появления кожной сыпи и субфебрилитета (37,6 °C). На фоне амбулаторного лечения по поводу *Herpes zoster* у невролога (принимал ацикловир, фукоцин, циклоферон внутримышечно) отмечает ухудшение состояния и повышение температуры тела до 40,5 °C, вследствие чего сделан вывод о возможности альтернативного диагноза. Ввиду неблагоприятной эпидемиологической обстановки по COVID-19, экстренно проведена компьютерная томография органов грудной полости: в верхнеязычковом сегменте верхней доли левого легкого небольшой участок субплеврального уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Не исключается левосторонняя верхнедолевая пневмония (неопределенная КТ-картина; средняя вероятность внебольничной пневмонии COVID-19).

Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными отрицает, супруга клинически здорова.

Некоторые показатели клинического анализа крови и С-реактивного белка

Показатель	Дни госпитализации							
	2-й	4-й	6-й	9-й	12-й	16-й	17-й	21-й
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,4	3,8	3,5	3,3	2,7	2,9	2,9	2,9
Лейкоциты, $10^9/л$	6,4	9,2	9,9	8,3	3,7	1,5	1,2	1,9
Тромбоциты, $10^9/л$	160,0	168,0	96,0	153,0	157,0	106,0	75,0	115,0
С-реактивный белок, мг/л	349,2	356,3	58,2	69,6	46,8	48,2	–	–

са (сознание ясное, отсутствие галлюциноза, общая активизация).

При исследовании в мазке из носа и ротоглотки методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией (реагенты «Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG») на 2-е, 4-е и 10-е сутки госпитализации РНК коронавируса не обнаружено.

На 10-е сутки госпитализации (день приема метотрексата пациентом) наблюдалось повторное ухудшение состояния: субфебрилитет, заторможенность больного, назначен амикацин. С 12-х суток госпитализации регистрируется панцитопения (табл. 3).

Диагноз оставался неясным, в связи с чем на 15-е сутки был проведен повторный тщательный сбор анамнеза, анализ амбулаторной карты пациента и выяснено, что в течение нескольких недель пациент непреднамеренно превышал назначенную ревматологом дозу метотрексата — вместо 22,5 мг в неделю (2,5 мг \times 9 таб.) ошибочно принимал 90 мг (10 мг \times 9 таб.)⁴. Прием препарата был немедленно прекращен.

С 16-х суток температура тела и неврологический статус окончательно нормализовались.

На основании новых данных анамнеза, лабораторных показателей, клинической картины диагностирована передозировка метотрексата, назначена фолиевая кислота *per os* 20 мг/сут и инфузионно-дезинтоксикационная терапия под контролем диуреза.

Состояние больного с положительной динамикой, на 16-е сутки госпитализации стабилизировались показатели клинического анализа крови, улучшилась картина ликвора — отсутствие признаков воспаления (общий цитоз — 22 клетки в трех полях зрения, нейтрофилы — 9%). Снизилось содержание острофазного маркера — С-реактивного белка (табл. 3).

Пациент переведен для дальнейшего лечения в терапевтическое отделение городской больницы с диагнозом: «Передозировка метотрексата (Т45.1). Средняя тяжесть». Осложнение: «Токсическая энцефалопатия, панцитопения». Фоновое заболевание: «Ревматоидный артрит, суставная форма».

Обсуждение

Контроль безопасности фармакотерапии метотрексатом включает в себя реакцию врача на малейшие признаки возможной передозировки. В противном случае связанная с ней клиника может быть принята за признаки другого заболевания.

Метотрексат для проведения низко- и высокодозной терапии в настоящее время используется для лечения как иммунопатологических, так и широкого круга онкологических заболеваний. Ревматологи, терапевты и онкологи должны быть осведомлены о потенциальной нейротоксичности препарата и учитывать их при проведении дифференциальной диагностики у пациентов со сходной клинико-лабораторной картиной. При определении причины ведущих синдромов используется персонализированный подход к терапии пациента.

При применении метотрексата нередко встречается панцитопения [17–19], поэтому в процессе лечения рекомендован контроль клинического анализа крови 1 раз в 2–4 нед. первые 3 мес., раз в 2–3 мес. в последующие 3–6 мес., и затем каждые 3 мес. [20]. Лабораторный мониторинг должен осуществляться и при необходимости назначения пациенту, получающему метотрексат, других лекарственных препаратов не реже 1 раза в неделю, так как некоторые взаимодействия могут приводить к росту сывороточной концентрации препарата ввиду ингибирования его фармакокинетики. При этом вероятность развития передозировки увеличивается.

Так, в представленном клиническом случае совместно с метотрексатом (табл. 2) применялись еще два потенциальных миелотоксиканта — цефтриаксон и меропенем [17, 21, 22]. Лабораторный мониторинг отразил признаки передозировки (табл. 3), что позволило своевременно диагностировать и объяснить появление панцитопении.

В случае развития интеркуррентной инфекции вопрос о продолжении приема метотрексата решается индивидуально, в частности при подозрении на COVID-19 есть рекомендация временно (до полного выздоровления) его прервать [2], при прочих инфекциях — продолжить в случае легкого течения, прервать при тяжелой инфекции [23].

В описанном клиническом случае одной из причин развития миелосупрессии стала продолжительная непреднамеренная передозировка метотрексата, возможным отягощающим фактором которой могла послужить антибактериальная терапия [17, 21, 22]. Особенность дифференциального диагноза в данном клиническом

⁴ Низкая биодоступность и быстрая внутриклеточная абсорбция метотрексата в сочетании с его коротким периодом полувыведения являются причинами того, что исследование его сывороточной концентрации малоинформативно как при остром, так и при хроническом приеме внутрь [Balis F.M. et al., 1983; Kivity S. et al., 2014].

случае заключалась в элементах сходства проявлений COVID-19 (табл. 1) и передозировки метотрексата.

Острая энцефалопатия пациента имела неоднозначные причины:

- первичный анализ ликвора отвечает критериям бактериальной инфекции [24], но подобные показатели (умеренно повышенное содержание белка и сниженное глюкозы, умеренный плеоцитоз с нейтрофилизом), а также гипертермия характерны и для лейкоэнцефалопатии вследствие интоксикации метотрексатом [4];
- рецидив гипертермии и неврологические проявления возникли в связи с очередным приемом метотрексата (табл. 3);
- Т. Moriguchi и соавт. [24] описали случай неврологических осложнений COVID-19 без идентификации вируса в мазке из верхних дыхательных путей, но с подтверждением инфицирования обнаружением РНК вируса методом ПЦР в ликворе;
- острая транзиторная энцефалопатия, связанная с приемом метотрексата, сопровождающаяся нарушением сознания и гипертермией, как правило, переходящая — полное выздоровление наступает в течение 1–7 дней после появления симптомов [4] при условии отмены препарата. По мнению D. Bhojwani и соавт. [13], возможно даже возобновление лечения метотрексатом после разрешения эпизода нейротоксичности.

Терапия метотрексатом, особенно при имеющихся факторах риска развития его передозировки (терапевтические дозы > 500 мг/м², потенциальные лекарственные взаимодействия), должна сопровождаться адекватной гидратацией, алкализацией плазмы, приемом фолиевой кислоты, карбоксипептидазы-G₂, аминофиллина и/или введением лейковорина [4, 5, 20].

Приведенный клинический случай отражает актуальность вопроса подбора тактики терапии больных иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями метотрексатом в случае их заражения коронавирусом. По имеющимся данным о патогенезе новой коронавирусной инфекции, неблагоприятные исходы заболевания связаны с неконтролируемой повышенной продукцией организмом больного провоспалительных цитокинов и их негативными эффектами [25]. Следовательно, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию метотрексатом, могут быть тем самым потенциально защищены от тяжелого течения COVID-19. В унисон с данным утверждением R. Naberman и соавт. [26] показали, что преморбидное применение иммуномодуляторов не ассоциировалось с ухудшением исхода COVID-19 у пациентов с иммунозависимыми воспалительными заболеваниями.

Выводы

1. Обращение за медицинской помощью пациента с иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, получающего метотрексат, требует особого внимания клинициста при диагностике в период пандемии

COVID-19, и, прежде всего, при неубедительной идентификации вируса.

2. Необходим персонифицированный подход к дифференциации диагнозов COVID-19 и передозировки у пациентов, системно принимающих лекарственные средства с миелотоксическим действием.

3. Терапия коморбидных иммуновоспалительных заболеваний у пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию проводится с учетом особенностей назначения специфических лекарственных средств, их взаимодействий и нежелательных эффектов.

4. Определенное значение имеет дальнейшее изучение влияния пролонгации начатого преморбидно приема иммуносупрессоров на особенность течения инфекционного процесса (в том числе COVID-19).

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tu H., Tu S., Gao S., Shao A., Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J. Infect.* 2020;81(1):1–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.011
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 17 (14.12.2022), МЗ РФ. –260 с.
3. Ge H., Wang X., Yuan X., Xiao G., Wang C., Deng T. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020;39(6):1011–9. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z
4. Ayalon I., Friedman S., Binenbaum Y., Oppenheimer N., Shiran S., Grisaru-Soen G. et al. A case of methotrexate neurotoxicity presented as status epilepticus, encephalopathy, and high fever. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2019;7:2324709619862311. DOI: 10.1177/2324709619862311
5. Pannu A.K. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr. Drug. Metab.* 2019;20(9):714–9. DOI: 10.2174/1389200220666190806140844
6. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):e7352. DOI: 10.7759/cureus.7352
7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Hedou M., Carsuzaa F., Chary E., Hainaut E., Cazenave-Roblot F., Masson Regnault M. Comment on ‘Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective’ by Recalcati S. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(7):e299–e300. DOI: 10.1111/jdv.16387
9. Arif T., Dörner-Schulmeister S., Bartecka-Mino K. Oral methotrexate exposure: a 15-year survey of Austrian Poisons Information Centre cases. *Clin. toxicology.* 2018;56(6):490.
10. Содномова А.В. Клинический случай осложнения терапии ревматоидного артрита метотрексатом. *Вестник Бурятского государственного университета.* 2013;(12):98–101. [Sodnomova A.V. Final case of complication of the rheumatoid arthritis therapy by methotrexate. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Buryat State University.* 2013;(12):98–101. (In Russian).]
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S. et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):7–13 (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7

12. Schulte-Güstenberg L. Intoxikationen durch Methotrexat. Eine retrospektive Analyse von 249 Fällen des Giftinformationszentrums-Nord. Inaugural-dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen vorgelegt. Göttingen; 2019:85.
13. Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D., Yang J.J., Khan R.B., Panetta J.C. et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(9):949–59. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0808
14. Howard S.C., McCormick J., Pui C.H., Buddington R.K., Harvey R.D. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0164
15. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E., Cafaro G., Bonifacio A.F., Bursi R. et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J. Autoimmun.* 2020;111:102468. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102468
16. Ceribelli A., Motta F., De Santis M., Ansari A.A., Ridgway W.M., Gershwin M.E., Selmi C. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J. Autoimmun.* 2020;109:102442. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102442
17. Sajith M., Pawar A., Bafna V., Bartakke S. High-dose methotrexate-induced fulminant hepatic failure and pancytopenia in an acute lymphoblastic leukaemia paediatric patient. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2020;27(3):178–80. DOI: 10.1136/ejhp-2019-001944
18. Cansu D.Ü., Teke H.Ü., Bodakçi E., Korkmaz C. How should we manage low-dose methotrexate-induced pancytopenia in patients with rheumatoid arthritis? *Clin. Rheumatol.* 2018;37(12):3419–25. DOI: 10.1007/s10067-018-4242-8
19. Pivovarov K., Zipursky J.S. Low-dose methotrexate toxicity. *CMAJ.* 2019;191(15):E423. DOI: 10.1503/cmaj.181054
20. Bubik R.J., Osmon D.R., Oravec C.P., Rivera C.G. Two cases of severe neutropenia in patients on low-dose methotrexate and ceftriaxone. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2019;76(11):804–9. DOI: 10.1093/ajhp/zxz057
21. Uy N., Thiagarajan P., Musher D.M. Cephalosporin side chain idiosyncrasies: a case report of ceftriaxone-induced agranulocytosis and review of literature. *Open Forum Infect. Dis.* 2015;2(1):ofv007. DOI: 10.1093/ofid/ofv007
22. Dittrich T., Marsch S., Egli A., Rüegg S., De Marchis G.M., Tschudin-Sutter S., Sutter R. Predictors of infectious meningitis or encephalitis: the yield of cerebrospinal fluid in a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2020;20(1):304. DOI: 10.1186/s12879-020-05022-6
23. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Ревматоидный артрит: клинические рекомендации. М. 2018:102.
24. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:55–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
25. Schett G., Sticherling M., Neurath M.F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(5):271–2. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7
26. Haberman R., Axelrad J., Chen A., Castillo R., Yan D., Izmirly P. et al. COVID-19 in immune-mediated inflammatory diseases – case series from New York. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(1):85–8. DOI: 10.1056/NEJMc2009567

Поступила 20.12.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Заборских Ирина Вячеславовна (Zaborskikh Irina V.) — врач ГАУЗ «Городская больница № 2 г. Миасс» Многопрофильный медицинский центр «Северный»

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Сарманаев Салават Хамитович (Sarmanaev Salavat Kh.) — д-р мед. наук, профессор, заместитель заведующего токсикологическим центром ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, заведующий кафедрой токсикологии и клинической фармакологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-8400-0363>

Туктарова Роза Раисовна (Tuktarova Rosa R.) — врач — анестезиолог-реаниматолог ГКБ № 21 г. Уфа, <https://orcid.org/0000-0002-7952-4100>

Юрина Юлия Олеговна (Yurina Yulia O.) — канд. мед. наук, доцент кафедры токсикологии и клинической фармакологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России