

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии

Е.А. Насонов✉

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19) явилась серьезным вызовом человечеству и уникальной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии и медицины. В процессе развития пандемии вскрылось большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых важную позицию занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ). В настоящее время установлено, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИВРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Наиболее тяжелым последствием дисрегуляции иммунитета при COVID-19 и ИВРЗ является развитие так называемого синдрома цитокинового шторма, который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром, а при ИВРЗ – синдром активации макрофагов. Развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома послужило основанием для репозиционирования (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИВРЗ. Существование общих иммунопатологических механизмов и подходов к фармакотерапии при COVID-19 и ИВРЗ определяет уникальное место ревматологии среди медицинских специальностей, вносящих вклад в борьбу с пандемией COVID-19. Представлены основные положения рекомендаций международных и Национальной ассоциаций ревматологов и Ассоциации ревматологов России (АРР), касающиеся ведения пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания

Для цитирования: Насонов Е.А. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 537–550. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200799

EDITORIAL ARTICLE

2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology

Evgeny L. Nasonov✉

Nasonov Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic become a major challenge for humanity and a unique opportunity to get an idea of the real achievements of modern biology and medicine. In the course of the pandemic, a large number of new fundamental and medical issues have been revealed regarding the relationship between viral infection and many common chronic non-infectious diseases, among which immune-mediated rheumatic diseases (IMRD) occupy an important position. It is now well known that SARS-CoV-2 infection is accompanied by a wide range of extrapulmonary clinical and laboratory disorders, some of which are characteristic of IMRD and other autoimmune and autoinflammatory diseases in humans. The most severe consequence of alterations in regulation of the immunity in COVID-19 and IMRD is the so-called cytokine storm syndrome, which is defined as COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome in COVID-19, and as macrophage activation syndrome in IMRD. The COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome was used as a reason for drug repurposing and off-label use of a wide range of anti-inflammatory drugs, which have been specially developed for the treatment of IMRD over the past 20 years. Common immunopathological mechanisms and approaches to pharmacotherapy in COVID-19 and IMRD determined the unique place of rheumatology among medical specialties contributing to combat the COVID-19 pandemic. The article provides the basic provisions of the International and National Association of Rheumatologists and the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) recommendations for management of patients with IMRD during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, immune-mediated rheumatic diseases

For citation: Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 537–550. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200799

В конце 2020 г. инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), поразила более 40 млн человек и привела к более чем 1,2 млн летальных исходов [1]. COVID-19 явился серьезным вызовом человечеству и уникальной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии и медицины. Быстрая разработка и ширококомасштабные программы вакцинации против SARS-CoV-2 позволяют надеяться на успех в борьбе с пандемией COVID-19 [2]. Однако в процессе развития пандемии вскрылось большое число новых фундаментальных и медицинских проблем,

касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых одну из важных позиций занимают ревматические и мышечно-скелетные заболевания (РМСЗ) [3]. Напомним, что класс РМСЗ включает более 200 нозологических форм, развивающихся у взрослых и детей [4], в спектре которых центральное место занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ): ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты, псориазический артрит (ПсА), подагрический артрит и системные (аутоиммунные) заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Все РМСЗ, и особенно ИВРЗ, характеризуются прогресси-

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Evgeny L. Nasonov**. E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

рующей патологией суставов, мышц, костей и внутренних органов, приводят к инвалидности, снижению качества и уменьшению продолжительности жизни. В основе развития ИБРЗ лежат генетически детерминированные (моногенные или полигенные) дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, специфика которых определяется общепатологическими процессами, связанными с механизмами аутоиммунитета и/или аутовоспаления [5]. Следует напомнить, что под аутоиммунитетом подразумевают нарушение иммунологической толерантности, ведущее к развитию патологического (провоспалительного) иммунного ответа против аутоантигенов, ассоциирующегося в первую очередь с активацией приобретенного (Th1-, Th17- и B-клетки) типа иммунного ответа. При этом синтез аутоантител как ведущее проявление аутоиммунной патологии нередко предшествует клинической манифестации ИБРЗ. В свою очередь, аутовоспаление рассматривается как локальный или системный воспалительный процесс, патогенетическую основу которого составляет активация врожденного иммунитета, а «визитной карточкой» являются моногенные аутовоспалительные заболевания и синдромы.

При широко распространенных ИБРЗ в развернутой стадии наблюдается развитие как аутоиммунной, так и аутовоспалительной патологии, ассоциирующейся с полигенными механизмами предрасположенности.

Современная концепция патогенеза COVID-19, в основе которой лежат представления о своеобразной вирус-индуцированной дисрегуляции (асинхронизации) врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к гиперпродукции широко спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и других медиаторов воспаления, представлена в серии обзоров [6–8]. Наиболее тяжелым последствием дисрегуляции иммунитета при COVID-19 [9, 10] и ИБРЗ является развитие так называемого синдрома цитокинового шторма [11], который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипертрофический синдром [12], а при ИБРЗ – синдром активации макрофагов или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [13]. Развитие COVID-19-ассоциированного гипертрофического синдрома послужило основанием для репозиционирования (drug reprofiling) [14] и применения по незарегистрированным показаниям [15] широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИБРЗ [8, 10, 16–20] (табл. 1). Существование общих иммунопатологических механизмов и подходов к фармакотерапии при COVID-19 и ИБРЗ определяет уникальное место ревматологии среди медицинских специальностей, вносящих вклад в борьбу с пандемией COVID-19 [1].

В контексте «ревматологических» проблем COVID-19 следует обратить внимание на то, что у пациентов с ИБРЗ неконтролируемое воспаление, иммуносупрессивная терапия, коморбидная патология, генетические и другие факторы потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к вирусным и бактериальным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2 [21]. Однако данные, касающиеся риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и исходов у пациентов с ИБРЗ, заболевшими COVID-19, противоречивы [22–28]. Предполагается, что в рамках ИБРЗ именно пациенты с СЗСТ составляют группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как противовоспалительная терапия, применяемая при РА, спондилоартрите и

ПСА (за исключением глюкокортикоидов – ГК – в высоких дозах), не оказывает влияния или может способствовать более «мягкому» течению COVID-19 [29].

В настоящее время установлено, что инфекция SARS-CoV-2, как и другими вирусами, сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИБРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [30–33] (табл. 2). К ним относятся лихорадка, депрессивные и тревожные расстройства, синдром хронической усталости, артралгии, артрит, миалгии, миопатия, аутоиммунные цитопении, поражение периферической нервной системы, кожи, интерстициальное заболевание легких и многие другие. Хорошо известно, что хронический артрит может быть последствием инфекции вирусом гепатита С и несколькими эпидемическими альфавирусами (Chikungunya, Ross River, Barmah Forest, Sindbis, O'nyong-nyong, Mayaro), «самолимитирующийся» артрит – парвовирусом B19 и вирусом гепатита В [34], а артралгии и миалгии наблюдаются у 1/3 пациентов, страдающих гриппозной и коронавирусными (SARS-CoV и MERS-CoV) инфекциями [35, 36]. Предполагается, что у генетически предрасположенных индивидуумов (и в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции [37], включая SARS-CoV-2 [38], могут вызывать развитие аутоиммунной патологии за счет нарушения иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) и «молекулярной мимикрии» белковых пептидных детерминант вируса и организма человека. Примечательно, что носительство мутаций ряда генов, участвующих в регуляции иммунного ответа, ассоциируется с тяжестью как COVID-19, так и ИБРЗ [39]. Обращает на себя внимание сходство спектра иммунных нарушений, характеризующихся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и инфильтрацией органов-мишеней «воспалительными» клетками, – альвеолярная мембрана при COVID-19 и синовиальная оболочка (при РА в качестве модели) [40]. Универсальный механизм мультиорганной патологии, ранее охарактеризованный при ИБРЗ, а в настоящее время и при COVID-19, определяющийся термином «тромбовоспаление» («иммунотромбоз») [41–43], составляет патогенетическую основу COVID-19-ассоциированной коагулопатии [44]. Как при COVID-19, так и при ИБРЗ патогенетические механизмы тромбовоспаления опосредуются комплексным синергическим взаимодействием провоспалительных цитокинов (и других медиаторов воспаления), компонентов системы комплемента (анафилотоксины), формированием NETs (neutrophil extracellular traps), индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия) [8].

В спектре предполагаемых аутоиммунных биомаркеров (а возможно, и медиаторов) COVID-19-ассоциированной коагулопатии особое внимание привлечено к гиперпродукции антифосфолипидных антител (аАФЛ) – биомаркеру антифосфолипидного синдрома (АФЛС), клинически проявляющемуся рецидивирующими артериальными и/или венозными тромбозами и акушерской патологией [45]. При этом катастрофический вариант АФЛС, характеризующийся генерализованным микротромбозом сосудов внутренних органов, клинически напоминает COVID-19-ассоциированную коагулопатию [46]. Доказательства «протромбогенного» потенциала аАФЛ у пациентов с COVID-19 [47] позволяют обсуждать существование «аутоиммунного» АФЛС-подобного субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

Наряду с аАФЛ при COVID-19 наблюдается гиперпродукция антиядерных аутоантител (антиядерные

Таблица 1. Противовоспалительные препараты, применяющиеся для лечения ИВРЗ и COVID-19
Table 1. Anti-inflammatory drugs used for the treatment of immune-mediated rheumatic diseases (IMRD) and COVID-19

Препарат	Молекулярные механизмы действия	Иммунные и антивирусные эффекты	Показания при ИВРЗ	Риск инфекции при ИВРЗ	Статус при COVID-19
<i>Химические синтезированные противовоспалительные препараты</i>					
ГК	↓факторы транскрипции NF-κB, AP-1, JAK-STAT; ↑экспрессия GILZ	↓синтез ИЛ-1α/β, 6, 17, ИФН-γ, ФНО-α, ГМ-КСФ; ↓противовирусный иммунный ответ	Все ИВРЗ	Умеренный (прием в дозе >10 мг в день в течение длительного времени)	Регистрация для лечения COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома
ГХ	Изменение внутриклеточного pH, интерференции с активностью лизосом и аутофагией, нарушением стабильности их биомембран, модуляцией активности нескольких сигнальных путей и факторов транскрипции в клетках, участвующих в фагоцитозе	↓ДК и АПК, сигнальных путей TLR 7/9 cGAS (cyclic GMP-AMP synthase)-SING (stimulator of interferon genes); ↓синтез ИЛ-1, ФНО-α, ИФН-γ; ↓репликация SARS-CoV-2 и других вирусов	СКВ, РА	Нет	Данные противоречивы
Метотрексат	Ингибирование ДФР, участвующей в синтезе ДНК, РНК; ингибирование образования полиаминов, индуцирует высвобождение аденозина, блокирует JAK-2	Блокирует синтез провоспалительных цитокинов и активацию В-клеток	РА, другие ИВРЗ	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Азатиоприн	Пуриновый аналог, ингибирующий синтез нуклеиновых кислот	Неспецифическая иммуносупрессия	СКВ, другие ИВРЗ	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Лефлуномид	Ингибирование ДООД, участвующей в синтезе пиримидинов	Неспецифическая иммуносупрессия	РА	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Циклоспорин А	Блокирование кальциневрина	↓активация Т-клеток и синтез цитокинов (ИЛ-2, 4); ↓репликация коронавирусов	РА, СКВ	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Микофенолата мофетил	Ингибирование инозин-5-монофосфат дегидрогеназы	↓пролиферация Т- и В-клеток; ↓репликация MERS-CoV	СКВ, ССД	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Апремиласт	Ингибирование PDE4	↓сигнализация Т-клеток; ↓синтез ИЛ-17A, 22, ФНО-α, ИФН-γ, ИФН-α	Псориаз, ПсА	Очень низкий	Клинические испытания не проводятся
Ингибиторы JAK	Ингибирование сигнализации JAK-зависимых цитокинов	↓эффекты ИЛ-2, 6, 10, ИФН-α, ИФН-γ, ГМ-КСФ и др.; ↓репликация SARS-CoV-2 (барицитиниб)	РА, АС, ПсА, псориаз	Низкий (увеличение риска герпетической инфекции)	Регистрация в комбинации с ремдесивиром
<i>Генно-инженерные биологические препараты</i>					
Ингибиторы ФНО-α	Связывание и нейтрализация ФНО-α	↓ФНО-зависимое воспаление (NF-κB, TRAF2): синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, ММП лейкоцитами, неоваскуляризация, ингибирование T _{reg}	РА, АС, ПсА, псориаз, ЮИА, БК, ЯК, увеит	Умеренный	Клинические испытания; у пациентов с ИВРЗ, получающих ингибиторы ФНО-α, наблюдается более легкое течение COVID-19

Таблица 1. Противовоспалительные препараты, применяющиеся для лечения ИВРЗ и COVID-19 (Окончание)
Table 1. Anti-inflammatory drugs used for the treatment of IMRD and COVID-19

Препарат	Молекулярные механизмы действия	Иммунные и противовирусные эффекты	Показания при ИВРЗ	Риск инфекции при ИВРЗ	Статус при COVID-19
Ингибиторы ИЛ-6	Блокирование ИЛ-6-рецепторов или нейтрализация ИЛ-6	IL-6-зависимое воспаление (JAK-1): пролиферация, выживаемость Т-клеток, дифференцировка Th17-клеток, подавление T _{рег} выживаемость и синтез антител В-клетками, синтез острофазовых белков	РА, ГКА, СВЦ	Низкий (увеличение риска герпетической инфекции)	Эффективен по данным открытых исследований и мегатрайлов в комбинации с ГК при тяжелом COVID-19
Ингибиторы ГМ-КСФ	Блокирование рецепторов или нейтрализация ИЛ-6	Противовоспалительные эффекты: дифференцировка, пролиферация и провоспалительный фенотип, активация ДК	РА (клинические испытания III фазы)	Низкий	Эффективны по данным открытых исследований. Неэффективны по данным РКИ
Ингибиторы ИЛ-1	Нейтрализация эффектов ИЛ-1	ИЛ-1-зависимое воспаление (MyD88, IRAKs, TRAFs, NF-κB): активация лейкоцитов, фибробластов, Т-клеток, дифференцировка Th17-клеток, синтез ММП	Аутовоспалительные заболевания, РА, подагрический артрит	Низкий	Эффективны по данным открытых исследований. Неэффективны по данным РКИ
Ингибиторы оси ИЛ17/ИЛ-23	Нейтрализация цитокинов	Подавление Th17-типа иммунного ответа	Псориаз, АС, ПсА	Низкий	Клинические испытания не проводятся; лечение ингибиторами ИЛ17/23 не приводит к риску инфицирования и тяжелого течения COVID-19
Ингибиторы комплемента	Нейтрализация анафилотоксинов (C3A/C5A)	Подавление комплементзависимого воспаления	Атипичный ГУС. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Миастения. Оптический нейромиелит	Умеренный	Эффективны по данным открытых исследований. Проводятся РКИ

Примечание. ДК – дендритная клетка, АПК – антигенпрезентирующая клетка, ДФР – дегидрофолатредуктаза, ДОД – дигидрооратдегидрогеназа, ССД – системная склеродермия, PDE4 – phosphodiesterase type 4, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит, МК – миеоидные клетки, ММП – матриксные металлопротеиназы, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, T_{рег} – Т-регуляторные клетки, ГКА – гигантоклеточный артериит, СВЦ – синдром высвобождения цитокинов, ГУС – гемолитико-уремический синдром.

факторы – АНФ), характерных для ИВРЗ, и чрезвычайно широкого спектра ранее недостаточно охарактеризованных в отношении эпитопной специфичности и функциональной активности органонеспецифических аутоантител, анализ которых составляет основу нового направления исследований аутоиммунной патологии, определяемого как «аутоантигеномика» (autoantigenomics) [48]. С использованием технологий REAP (Rapid Extracellular Antigen Profiling), аутоантительных мультиплексных платформ, масс-спектрометрии и других в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19 выявлен широкий спектр аутоантител к цитокинам, хемокинам, компонентам комплемента и мем-

бранным белкам. Полагают, что эти аутоантитела, подавляя иммунорецепторную сигнализацию и изменяя композицию иммунных клеток, обладают способностью нарушать функцию иммунной системы и контроль вирусной инфекции при COVID-19 [8]. В целом гиперпродукция аутоантител ассоциируется с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 и коррелирует с выраженным увеличением синтеза антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2).

Общий механизм иммунопатогенеза COVID-19 и ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанки (СКВ), связан с нарушениями регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа 1. При этом развитие тяжелой COVID-19-пневмонии

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления аутоиммунной патологии при COVID-19 [31–33]
Table 2. Clinical and laboratory manifestations of autoimmune pathology in COVID-19 [31–33]

Клинические проявления, наблюдаемые при ИВРЗ и COVID-19	Иммуновоспалительные заболевания, связанные с инфекцией SARS-CoV-2	Аутоантитела, выявляемые при ИВРЗ и COVID-19	
		Тип	Значение
Лихорадка	Синдром Гийена–Барре	АНФ	СКВ (диагноз); другие СЗСТ
Артралгия	Синдром Миллера–Фишера	Анти-dsДНК	СКВ (диагноз)
Миалгия	АФЛС	Анти-Ro52, анти-Ro60	СКВ, синдром Шегрена (поражение легких)
Усталость	Иммунная тромбоцитопения	Анти-MDA5	Амиопатический дерматомиозит (диагноз)
Поражения кожи:	СКВ	аАФЛ: аКЛ, анти-β2-ГП3 2 вниз, ВА, анти-протромбин, анти-анексин 5, анти-фосфатидилсерин, анти-протромбин, анти-гепарин PF4	АФЛС (диагноз)
• обморожение (Chilblains)	Полимиозит/дерматомиозит	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (пАНЦА, цАНЦИ)	Системные некротизирующие васкулиты
• периорбитальная эритема	Болезнь Kawasaki	Анти-C1q	Волчаночный нефрит
• акральная/макулопулярная и уртикарная сыпь	Аутоиммунная гемолитическая анемия	Антитела к эритроцитам	Аутоиммунная гемолитическая анемия
• буллезный геморрагический васкулит	Оптический нейромиелинит	Антитела к тромбоцитам	Иммунная тромбоцитопения
• некроз кожи нижних конечностей	NMDA-рецепторный энцефалит	Антитела к цитруллинированным белкам	РА (диагноз)
• уртикарный васкулит	Миастения гравис	Ревматоидный фактор	РА (диагноз). Часто выявляется на фоне инфекций
• пурпура Шамбера	Сахарный диабет 1-го типа	Антитела к GD1	Синдром Гийена–Барре (аксональная форма)
• ретиформная пурпура	Васкулит крупных сосудов	Антитела к ИФН-α	СКВ (связь с инфекцией); COVID-19 (связь с тяжестью заболевания)
• ливедо	Псориаз		
• пальпируемая пурпура	Болезнь Грейвса		
• макулопапулярная экзантема	Саркоидоз		
• акральная ишемия	Воспалительный артрит		
• петехиальная кожная сыпь	РА		

ИЗЛ

Примечание: Анти-dsДНК – антитела к ds ДНК, анти-Ro52 – антитела к Ro-52 (Robert), анти-Ro60 – антитела к Ro-60, MDA5 – melanoma differentiation-associated gene 5, NMDA – N-метил-D-аспартат, ВА – волчаночный антикоагулянт, анти-β2-ГП3 – β2-гликопротеин 1, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, анти-C1q – антитела к C1q-фактору комплемента, GD1 – ганглиозиды GD1a и GD1b.

у одних пациентов ассоциируется с мутациями генов *TLR3* (Toll-like receptor 3) и *IRF7* (interferon regulatory factor 7) с «потерей функции» (loss-of-function) [49], приводящими к ослаблению синтеза ИФН типа 1, а у других – с аутоиммунными нарушениями, проявляющимися синтезом нейтрализующих антител к ИФН-α [50], или аутоантител, против ИФН-синтезирующих клеток [51]. Другой механизм, сближающий COVID-19 и СКВ, заключается в патологической активации В-клеточного иммунного ответа по экстрафолли-

кулярному пути, следствием которой при СКВ может быть гиперпродукция «патогенных» антиядерных антител [52], а при COVID-19 – органонеспецифических аутоантител и анти-SARS-CoV-2, коррелирующих с неблагоприятным прогнозом [53].

В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о развитии у ряда пациентов, перенесших COVID-19, широкого спектра длительно сохраняющихся клинических симптомов, инструментальных, лабора-

торных и иммунологических нарушений, для характеристики которых используются различные дефиниции, включая «длительный» (long) или «долговременный» (long haulers) COVID-19, постковидный-19-синдром (post-COVID-19 syndrome) и др. [54, 55]. При этом выделяют 2 формы патологии, одна из которых проявляется персистенцией (4–12 нед) симптомов COVID-19, а другая (собственно «длительный» COVID-19) развивается через 12 нед и более после острой инфекции SARS-CoV-2 в отсутствие SARS-CoV-2 по данным молекулярного тестирования, но с выраженной гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2 [56]. При этом у пациентов с «длительным» COVID-19 выявляются аутоантитела, характерные для ИБПЗ [57], что позволяет обсуждать роль аутоиммунных механизмов в патогенезе этого осложнения инфекции SARS-CoV-2. Следует также напомнить, что «позитивность» по АНФ рассматривается в качестве основного лабораторного критерия СКВ как аутоиммунного заболевания [58]. Поэтому развитие клинических симптомов (лихорадка, усталость, депрессия, выпадение волос, головные боли, когнитивные нарушения, миалгии, артралгии и др.), с одной стороны, наблюдаемых при «длительном» COVID-19, а с другой стороны, входящих в критерии СКВ в сочетании с обнаружением АНФ, может привести к гипердиагностике СКВ, а следовательно, неоправданному назначению противовоспалительной терапии.

Как уже отмечалось, развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома послужило основанием для репозиционирования противовоспалительных препаратов, применяющихся для лечения ИБПЗ. Наряду с ГК аминокислотными препаратами и колхицином к ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие эффекты провоспалительных цитокинов, белков системы комплемента, активацию Т- и В-клеток, а также таргетные синтетические препараты, модулирующие внутриклеточную сигнализацию цитокинов – JAK (Janus kinase), BTK (Bruton tyrosine kinase), фосфодиэстеразы 4 и др. [8, 10, 15].

В начале пандемии COVID-19 привлекли внимание 4-аминоинолиновые препараты, хлорохин и гидроксихлорохин (ГХ), которые благодаря противовоспалительным, иммуномодулирующим и антивирусным эффектам в течение многих лет с успехом применяются для лечения широкого круга ИБПЗ [59]. Хотя метаанализы материалов рандомизированных клинических исследований (РКИ) не подтвердили эффективность ГХ у пациентов с тяжелым COVID-19, продолжают обсуждаться перспективы профилактического применения ГХ у пациентов с легким/умеренным COVID-19 для снижения риска госпитализации и даже летальности [60]. Учитывая благоприятные плейотропные эффекты ГХ (антитромботический, гипогликемический, гиполипидемический), можно предположить, что его применение может быть целесообразно у пациентов с COVID-19, имеющих клинко-лабораторные проявления коагулопатии в сочетании с аутоиммунными нарушениями (гиперпродукция аАФЛ) и коморбидной патологией (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.), а также при «длительном» COVID-19.

В настоящее время ГК фактически являются первыми препаратами, официально рекомендованными для лечения тяжелого/критического COVID-19 [61], хотя в начале пандемии Всемирная организация здравоохранения не поддерживала применение ГК из-за противоречивости результатов (увеличение летальности), касающихся их применения при других вирусных инфекциях и сепсисе [62]. Материалы широкомасштабного (mega-trial) исследования RECOVERY

(Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) свидетельствуют о достоверном снижении частоты летальных исходов на фоне лечения дексаметазоном, но только у пациентов с тяжелым COVID-19 [63]. В ревматологии накоплен огромный опыт применения ГК, в том числе и для лечения критических жизнеугрожающих осложнений ИБПЗ [64]. Это определяется их мощными геномными и негеномными клеточно-специфическими механизмами действия, проявляющимися чрезвычайно широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [65]. ГК, ингибируя факторы транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (activating protein-1), JAK-STAT (Janus kinases-signal transducer and activator of transcription proteins), а также индуцируя экспрессию противовоспалительного белка GILZ (glucocorticoid-induced leucine zipper) и др., подавляют синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов [интерлейкинов (ИЛ)-1 α/β , 6, 17, ИФН- γ , фактора некроза опухоли α (ФНО- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ)], которые участвуют в развитии гипервоспаления как при COVID-19, так и при ИБПЗ. Согласно рекомендациям ГК следует применять коротким курсом (не более 10 дней) только у пациентов с тяжелым COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом [66]. В то же время ряд практических аспектов терапии ГК при COVID-19 требует дальнейшего изучения, в первую очередь в отношении риска подавления противовирусного иммунитета и возможности развития нежелательных лекарственных реакций, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями, в первую очередь сахарным диабетом [67, 68]. Например, имеются данные, что длительная терапия ГК (более 10 мг/сут) является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИБПЗ, заболевших COVID-19 [21, 22, 27]. Более того, даже очень короткий курс ГК может приводить к увеличению риска нежелательных лекарственных реакций, включая желудочные кровотечения, сепсис и сердечную недостаточность [69]. С другой стороны, предполагается, что при наличии факторов риска развития легочного фиброза [70], а также с целью контроля депрессии, стрессорных расстройств и недостаточности надпочечников у пациентов с «длительным» COVID-19 [71, 72] может быть показана более длительная терапия ГК.

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИБПЗ и COVID-19, большое значение придается ИЛ-6, ингибция которого с использованием мАТ к рецепторам ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, отечественный препарат нетакимаб – «Биокад») или ИЛ-6 (олокизумаб – «Р-Фарм») рассматривается как одно из перспективных направлений фармакотерапии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [73, 74], хотя результаты РКИ (в отличие от открытых исследований) не выявили достоверного влияния терапии тоцилизумабом на частоту летальных исходов у пациентов с COVID-19 [75]. В то же время предварительный анализ материалов исследования REMAR-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) [76] и II фазы исследования RECOVERY [77] свидетельствует об эффективности тоцилизумаба (в снижении летальности) у пациентов с тяжелым COVID-19, получающих терапию ГК с недостаточным эффектом. Это соответствует данным экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что блокада не ИЛ-6, а ГК-зависимых цитокинов (ФНО- α и ИФН- γ) эффективно контролирует прогрессирование воспаления, индуцированного SARS-CoV-2 [78].

К другим терапевтическим мишеням противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии COVID-19 относится ИЛ-1 – один из основных медиаторов аутовоспаления при ИБПЗ [79, 80], для подавления активности которого применяются МАТ к ИЛ-1 β (канакинумаб) или рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1 (анакинра), блокирующий активность ИЛ-1 α/β . Однако, как в случае ингибции ИЛ-6, несмотря на внушающие оптимизм результаты многочисленных открытых исследований, результаты РКИ CORIMUNO-ANA-1 [81] и CAN-COVID [82] не подтвердили эффективность анакинры и канакинумаба у пациентов с умеренной/тяжелой COVID-19-пневмонией. Совсем недавно было показано, что лечение анакинрой особенно эффективно (по сравнению с тоцилизумабом) у пациентов с COVID-19, имеющих клинико-лабораторные биомаркеры синдрома активации макрофагов [83]. Это соответствует полученным ранее данным о более высокой эффективности анакинры (по сравнению как с тоцилизумабом, так и канакинумабом) у пациентов с синдромом активации макрофагов, развивающимся на фоне системного ювенильного идиопатического артрита [13].

Несомненный интерес представляют материалы РКИ COLCORONE [84], посвященного изучению эффективности колхицина, механизм действия которого связан с подавлением синтеза ИЛ-1 и других воспалительных медиаторов за счет блокирования активации инфламмосом [85]. Установлено, что у пациентов с COVID-19 лечение колхицином приводит к снижению риска госпитализаций (на 25%), потребности в искусственной вентиляции легких (на 50%) и летальности (на 44%). Данные об эффективности колхицина при COVID-19 подтверждены в метаанализах открытых исследований и РКИ [86].

Интересное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с применением ингибиторов JAK, в первую очередь барицитиниба, – таргетного противовоспалительного препарата, который продемонстрировал высокую эффективность при РА [87]. Напомним, что механизм действия барицитиниба связан с подавлением сигнализации JAK1/2-зависимых цитокинов (ИЛ-2, 6, 10, ИФН- α , ИФН- γ , ГМ-КСФ и др.), участвующих в развитии гипервоспаления при COVID-19. Кроме того, барицитиниб обладает способностью предотвращать инфицирование и репликацию SARS-CoV-2 в клетках альвеол [88]. Данные исследования АСТТ-1 свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии барицитинибом и ремдесивиром (нуклеотидный аналог с противовирусной активностью) по сравнению с монотерапией ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления и летальных исходов [89]. Эти результаты послужили основанием для ускоренной регистрации барицитиниба в комбинации с ремдесивиром для лечения пациентов с COVID-19, нуждающихся в неинвазивной кислородной поддержке.

В настоящее время международные и Национальная ассоциация ревматологов [90–97], включая Ассоциацию ревматологов России (АРР) [98], разработали рекомендации по ведению пациентов с ИБПЗ в период пандемии COVID-19, которые включают следующие основные положения.

- Пациенты с ИБПЗ, в первую очередь с СЗСТ, составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, развития COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома и летальности. Это может быть связано как с активностью иммуновоспалительного процесса, тяжестью необратимого повреждения внутренних

органов, так и с возрастом пациентов и характером коморбидной патологии.

- Инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) может вызывать обострение патологического процесса при ИБПЗ.

- Наличие кардиометаболической и легочной коморбидности при ИБПЗ в случае развития COVID-19 может способствовать более тяжелому течению COVID-19 и снижению эффективности терапии как основного заболевания, так и COVID-19.

- Противовоспалительная терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ГК, стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), ГИБП и таргетные БПВП, может оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19 (табл. 3).

- У пациентов с ИБПЗ при отсутствии достоверных признаков инфекции SARS-CoV-2 прерывание противовоспалительной терапии не рекомендуется.

- У пациентов с ИБПЗ, заболевших COVID-19, возможно применение НПВП, парацетамола в жаропонижающих дозах, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II; НПВП и парацетамол могут маскировать симптомы инфекции SARS-CoV-2 и других инфекционных осложнений, что затрудняет своевременную диагностику COVID-19.

- У пациентов, заболевших COVID-19, не рекомендуется прерывание лечения ГК, но следует по возможности максимально снизить дозу препарата; рекомендуется продолжить прием ГК или назначить его при отсутствии противопоказаний.

- При обнаружении инфекции SARS-CoV-2 или при подозрении на наличие инфицирования следует временно прервать противовоспалительную терапию (за исключением ГК, ГХ и сульфасалазина) и обратиться за консультацией к ревматологу.

- У пациентов с ИБПЗ, заболевших COVID-19, не следует инициировать терапию БПВП, ГИБП и таргетными БПВП при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.

- В разгар пандемии COVID-19 следует избегать необоснованных госпитализаций, хирургического лечения, внутрисуставных манипуляций и амбулаторных консультаций; госпитализация в стационар возможна только по urgentным показаниям, при этом пациенты должны обязательно представить лабораторные данные об отсутствии инфицирования SARS-CoV-2; следует максимально широко использовать виртуальные методы коммуникации с пациентами.

- В период пандемии COVID-19 пациентам с ИБПЗ целесообразно рекомендовать проведение вакцинации против гриппа и пневмонии; пациенты, которым планируется вакцинация, должны находиться в стадии ремиссии или низкой активности.

Что касается вакцинации против SARS-CoV-2, то в настоящее время в России зарегистрированы 3 вакцины: двухкомпонентная векторная «Спутник V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») [100, 101], пептидная «ЭпиВакКорона» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор») и цельновиральная (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова»). Для оценки эффективности и безопасности вакцинации этими и другими вакцинами (в частности, на основе информационной РНК) больных ИБПЗ необходимы специальные исследования [102, 103]. Большое значение могут иметь материалы недавно созданного международного регистра EULAR COVAX database (https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm), целью которого является сбор данных об эффективности и переносимости вакцинации у пациентов с ИБПЗ. Учитывая предполагаемую роль «моле-

Таблица 3. Предварительные рекомендации по терапии и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19 [87–93, 99]
Table 3. Preliminary recommendations for therapy and vaccination in patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic [87–93, 99]

Характеристика COVID-19						
Терапия	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие COVID-19	Выздоровление от COVID-19	Вакцинация
Парацетамол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
НПВП	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
ГК	Продолжить	Продолжить (попытаться снизить дозу)	Продолжить (попытаться снизить дозу ≤10 мг в день)	Продолжить	Продолжить	Проводить
Стандартные БЛВП						
ГХ	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Метотрексат	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	*Прервать лечение на 1 нед после проведения вакцинации
Сульфасалазин	Продолжить	Продолжить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Проводить
Лефлуномид	Продолжить	В зависимости от клинической ситуации	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	*Прервать лечение на 1 нед после проведения вакцинации
Препараты с предполагаемой иммуносупрессивной активностью						
Азатиоприн	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Циклоспорин	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Микофенолат мофетил	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить

Такролимус	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
<i>Цитотоксические препараты</i>							
Циклофосфамид, хлорамбуцил	Продолжить терапию при наличии абсолютных показаний	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	*Проводить
<i>Таргетные БПВП</i>							
Ингибиторы JAK: то-фациитиниб, барицитиниб, упадацитиниб	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Прервать лечение на 1 нед после проведения вакцинации
<i>ГИВП</i>							
Ингибиторы ИЛ-6	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Ингибиторы ФНО-α	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Ингибиторы ИЛ-12/23 или ИЛ-23	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Ингибиторы ИЛ-1	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Ингибиторы ИЛ-17	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Абатацепт	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Прервать лечение на 1 нед до и 1 нед после вакцинации
Анти-В-клеточная терапия	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	*Проводить не ранее чем через 4 нед после инфузии препарата; после вакцинации; проводить следующую инфузию не ранее чем через 4 нед после 2-й дозы вакцины

Таблица 3. Предварительные рекомендации по терапии и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19 [87–93, 99] (Окончание)
Table 3. Preliminary recommendations for therapy and vaccination in patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic [87–93, 99]

Характеристика COVID-19						
Терапия	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие COVID-19	Выздоровление от COVID-19	Вакцинация
	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить	
Белимумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	*Проводить
Колхицин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Апремиласт	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Аллопуринол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
<i>Антигестероидные препараты</i>						
Деносумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить	Проводить
Бисфосфонаты	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Витамин D	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Антифиброзные препараты	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Нет данных	Продолжить	Проводить
Нинтеданиб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Нет данных	Продолжить	Проводить
Антиартрозные препараты (хондропротекторы)	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Диасерин, глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, Пияскледин, Алфлутоп	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить

* Низкий/умеренный уровень доказательности в отношении вакцинации против вируса SARS-CoV-2.

кулярной мимикрии» вирусных белков, в первую очередь S (spike) и клеточных белков организма человека, а также глобальное влияние инфекции SARS-CoV-2 на иммунную систему (например, активация Toll-like receptor 7 играет фундаментальную роль в развитии как иммунного ответа против SARS-CoV-2, так и в иммунопатогенезе СКВ) [104], нельзя исключить риск развития аутоиммунных нарушений, особенно при наличии генетической предрасположенности [105]. Кроме того, остается неясным, как долго сохраняются протективные уровни анти-SARS-CoV-2 после вакцинации или перенесенной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ИБРЗ, получающих терапию ГИБП, в первую очередь мАТ к CD20 В-клеток (ритуксимаб), вызывающих деплецию В-клеток и тем самым подавляющих гуморальный иммунный ответ.

Однако, как и при вакцинации против других инфекций, эффективность которой продемонстрирована в контролируемых исследованиях [106, 107], есть веские основания предполагать, что польза от иммунизации

против SARS-CoV-2 значительно превосходит риски, связанные с нежелательными последствиями вакцинации, поскольку вакцинация снижает риск тяжелого течения COVID-19.

Заключение

Изучение иммунопатологии COVID-19 привлекло более пристальное внимание, чем ранее, к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и аутовоспаления. Кооперация исследователей, разрабатывающих различные фундаментальные и прикладные направления биологии и медицины, несомненно, будет способствовать прогрессу в расшифровке механизмов патогенеза и совершенствования персонализированной терапии не только COVID-19, но и ИБРЗ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Список сокращений

аАФЛ – антифосфолипидные антитела
АНФ – антинуклеарный фактор
АФЛС – антифосфолипидный синдром
БВП – базисные противовоспалительные препараты
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГХ – гидроксихлорохин
ИБРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон
мАТ – моноклональные антитела
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПсА – псориатический артрит
РА – ревматоидный артрит
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РМСЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
СКВ – системная красная волчанка
ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 02.11.2020.
- Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(2):73-82. DOI:10.1038/s41577-020-00480-0
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):123-32 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):829-32. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212565
- McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
- Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27:28-33. DOI:10.1038/s41591-020-01202-8
- Zhou T, Su TT, 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
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):5-30 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5-30 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-5-30
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:145-57. DOI:10.1038/s41584-020-00571-1
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255-73. DOI:10.1056/NEJMr2026131
- Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6194-7. DOI:10.1172/JCI145301
- Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):5-17. DOI:10.1093/rheumatology/key006
- Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(1):32-52. DOI:10.1038/s41584-019-0337-0
- Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102567. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102567
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-87. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-19 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы янус-киназа при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и

- перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
19. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e428-36. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30120-X
 20. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, 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
 21. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):71-2. DOI:10.1038/s41584-020-00562-2
 22. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-66. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217871
 23. Liu M, Gao Y, Zhang Y, et al. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):e93-5. DOI:10.1016/j.jinf.2020.05.065
 24. Jethwa H, Sullivan A, Abraham S. COVID-19 and Immunomodulatory Therapy – Can We Use Data from Previous Viral Pandemics? *J Rheumatol*. 2020;47(12):1734-7. DOI:10.3899/jrheum.200527
 25. Peach E, Rutter M, Lanyon P, et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology*. 2021;60(4):1902-9. DOI:10.1093/rheumatology/keaa855
 26. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance; COVID-19 Global Rheumatology Alliance Consortium. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219498
 27. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:384-91. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218946
 28. Grainger R, Machado PM, Robinson PC. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(1):101657. DOI:10.1016/j.berh.2020.101657
 29. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-3. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218019
 30. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-62. DOI:10.1097/BOR.0000000000000776
 31. Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmunity*. 2021;117:102592.
 32. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:65. DOI:10.1186/s41927-020-00165-0
 33. Ramani SL, Samet J, Franz CK, et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol*. 2021. DOI:10.1007/s00256-021-03734-7
 34. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med*. 2016;16:129-34. DOI:10.7861/clinmedicine.16-2-129
 35. Li S, Wang R, Zhang Y, et al. Symptom combinations associated with outcome and therapeutic effects in a cohort of cases with SARS. *Am J Chin Med*. 2006;34(6):937-47. DOI:10.1142/S0192415X06004417
 36. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020;395(10229):1063-77. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33221-0
 37. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. DOI:10.3390/v11080762
 38. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102695
 39. Karaderi T, Bareke H, Kunter I, et al. Host Genetics at the Intersection of Autoimmunity and COVID-19: A Potential Key for Heterogeneous COVID-19 Severity. *Front Immunol*. 2020;11:586111. DOI:10.3389/fimmu.2020.586111
 40. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-70. DOI:10.1038/s41584-020-0451-z
 41. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):4-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000697
 42. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-67 [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-67 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-353-367
 43. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):581-9. DOI:10.1038/s41584-020-0474-5
 44. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471-8. DOI:10.1177/1358863X20932640
 45. Насонов Е.Л. (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004 [Nasonov EL (ed.). Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Litterra, 2004 (in Russian)].
 46. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid Antibodies, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Possible Association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020. DOI:10.1177/1179544120978667
 47. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. DOI:10.1126/scitranslmed.abd3876
 48. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, et al. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102450
 49. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. DOI:10.1126/science.abd4570
 50. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. DOI:10.1126/science.abd4585
 51. Combes AJ, Courau T, Kuhn NF, et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature*. 2021. DOI:10.1038/s41586-021-03234-7
 52. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, et al. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136-48. DOI:10.1111/imr.12741
 53. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506-16. DOI:10.1038/s41590-020-00814-z
 54. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-8. DOI:10.15585/mmwr.mm6930e1
 55. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.27.21250617
 56. NICE. Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of covid-19. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/4-Planning-care>. Assessed:

57. Bhadelia N, Belkina AC, Olson A, et al. Distinct Autoimmune Antibody Signatures Between Hospitalized Acute COVID-19 Patients, SARS-CoV-2 Convalescent Individuals, and Unexposed Pre-Pandemic Controls. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.21.21249176
58. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214819
59. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66. DOI:10.1038/s41584-020-0372-x
60. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized controlled trials of early ambulatory hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 infection, hospitalization, and death: meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.09.30.20204693
61. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Accessed: 14.10.2020.
62. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
63. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. DOI:10.1056/NEJMoa2021436
64. Buttgerit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):239-46. DOI:10.1038/s41584-020-0370-z
65. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47. DOI:10.1038/nri.2017.1
66. WHO updates guidance on corticosteroids in Covid-19 patients. 3 September 2020 (Last Updated September 3rd, 2020)
67. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6218-21. DOI:10.1172/JCI1143331
68. Robinson PC, Morand E. Divergent effects of acute versus chronic glucocorticoids in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(3):e168-70. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00005-9
69. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, et al. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: a nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):325-30. DOI:10.7326/M20-0432
70. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0111. DOI:10.1097/CCE.0000000000000111
71. Lamontagne SJ, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome? *Stress Health*. 2020. DOI:10.1002/smi.3017
72. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1141-7. DOI:10.1007/s40618-020-01266-w
73. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110698
74. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgwood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102537
75. Khan F, Stewart I, Fabbri L, et al. A systematic review of Anakinra, Sarilumab, Siltuximab with meta-analysis of Tocilizumab for COVID-19. *MedRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.04.23.20076612
76. The REMAP-CAP Investigators; Gordon CA, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.07.21249390
77. RECOVERY Collaborative Group; Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.02.11.21249258
78. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 2021;184(1):149-68.e17. DOI:10.1016/j.cell.2020.11.025
79. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):19-27 [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 4):19-27 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-19-27
80. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):612-32. DOI:10.1038/s41584-019-0277-8
81. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30556-7
82. Clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment for CRS in Participants With COVID-19-induced Pneumonia (CAN-COVID). *NCT04362813*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813>. Accessed: 11.11.2020.
83. Karakike E, Dalekos GN, Koutsodimitropoulos I, et al. ESCAPE: An Open-Label Trial of Personalized Immunotherapy in Critically Ill COVID-19 Patients. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.20.21250182
84. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.26.21250494
85. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183-90 [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183-90 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-183-190
86. Chiu L, Chow R, Chiu N, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.02.02.21250960
87. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-16 [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immunemediated inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-304-316
88. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):843-56. DOI:10.1002/phar.2438
89. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2031994
90. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):851-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217877
91. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2020;73(2):e1-e12. DOI:10.1002/art.41596
92. Schulze-Koops H, Krüger K, Hoyer BF, et al; Commission for Pharmacotherapy and the Board of Directors of the German Society for Rheumatology. Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in times of SARS-CoV-2 – methodology, key messages and justifying information. *Rheumatology (Oxford)*. 2021. DOI:10.1093/rheumatology/keab072
93. Alunno A, Najm A, Mariette X, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis*. 2021. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219725
94. Price E, MacPhie E, Kay L, et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin Med (Lond)*. 2020. DOI:10.7861/clinmed.2020-0160

95. Beecker J, Papp KA, Dutz J, et al. Position statement for a pragmatic approach to immunotherapeutics in patients with inflammatory skin diseases during the coronavirus disease 2019 pandemic and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. DOI:10.1111/jdv.17075
96. Barlow-Pay F, Htut TW, Khezrian M, Myint PK. Systematic review of immunosuppressant guidelines in the COVID-19 pandemic. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12. DOI:10.1177/2042098620985687
97. Tam LS, Tanaka Y, Handa R, et al. Care for patients with rheumatic diseases during COVID-19 pandemic: A position statement from APLAR. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(6):717-22. DOI:10.1111/1756-185X.13863
98. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М., Мазуров В.И., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Режим доступа: <https://rheumatology.ru>. Ссылка активна на 08.07.2020 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Koronavirusnaia bolezni' 2019 (COVID-19) i immunovospalitel'nye (autoimmunnye) revmaticheskie zabolevaniia. Proekt rekomendatsii Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Assotsiatsiia revmatologov Rossii". Available at: <https://rheumatology.ru>. Accessed: 08.07.2020 (in Russian)].
99. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DA, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases – Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021. DOI:10.1002/art.41734
100. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-97. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31866-3
101. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-81. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
102. Schulze-Koops H, Specker C, Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open*. 2021;7(1):e001553. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001553
103. Calabrese L, Winthrop KL. Rheumatology and COVID-19 at 1 year: facing the unknowns. *Ann Rheum Dis*. 2021. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-219957
104. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021. DOI:10.1016/j.aurev.2021.102792
105. Van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;8. DOI:10.1001/jama.2020.13719
106. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:39-52. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215882
107. Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):401-4 [Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):401-4 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-401-404

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2021



OMNIDOCTOR.RU