

Общность патогенетических аспектов, аутоиммунитета и фармакотерапии при коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Руцкая-Морошан К.С.¹, Абишева С.Т.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}

¹НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Казахстан, 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Обзор посвящен взаимосвязи патогенетических механизмов коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Обобщены современные знания о патогенезе COVID-19, в том числе общие с ИВРЗ механизмы коагулопатии, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, антифосфолипидных антител. Проанализированы наличие и клиническая значимость выявления различных аутоантител при COVID-19, которые, вероятно, играют патогенетическую роль в нарушении регуляции иммунитета. На основании данных последних исследований рассматриваются факторы риска и особенности тяжелого течения инфекции у пациентов с ИВРЗ.

Ключевые слова: COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; факторы риска; аутоантитела; противоревматические препараты.

Контакты: Кристина Станиславовна Руцкая-Морошан; rutskayakristina@gmail.com

Для ссылки: Руцкая-Морошан КС, Абишева СТ, Ли́ла АМ. Общность патогенетических аспектов, аутоиммунитета и фармакотерапии при коронавирусной инфекции (COVID-19) и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2022;16(5):82–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-82-87

Shared features of pathogenetic aspects, autoimmunity and pharmacotherapy in coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases

Rutskaya-Moroshan K.S.¹, Abisheva S.T.¹, Lila A.M.^{2,3}

¹Astana Medical University, Nur-Sultan; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹49A, Beibitshilik Street, Nur-Sultan 010000, Kazakhstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The review is devoted to the relationship between the pathogenetic mechanisms of coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases (IRD). The current knowledge on the pathogenesis of COVID-19 is summarized, including the mechanisms of coagulopathy, hyperproduction of pro-inflammatory cytokines, and antiphospholipid antibodies that are common with IRD. The presence and clinical significance of detection of various autoantibodies in COVID-19, which probably play a pathogenetic role in immune dysregulation, were analyzed. Based on the data of recent studies, risk factors and features of the severe course of infection in patients with IRD are considered.

Keywords: COVID-19; immunoinflammatory rheumatic diseases; risk factors; autoantibodies; antirheumatic drugs.

Contact: Kristina Stanislavovna Rutskaya-Moroshan; rutskayakristina@gmail.com

For reference: Rutskaya-Moroshan KS, Abisheva ST, Lila AM. Shared features of pathogenetic aspects, autoimmunity and pharmacotherapy in coronavirus infection (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):82–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-82-87

30 января 2020 г. ВОЗ признала вспышку новой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения. За последние 2 года медицинское сообщество накопило достаточно знаний об этой инфекции, а большое количество публикаций привело к появлению термина «COVID-19-инфекция» [1]. Так, на апрель 2022 г. в базе

данных PubMed по ключевому слову «COVID-19» насчитывалось более 240 тыс. источников.

Патогенетические аспекты COVID-19

В качестве основных механизмов развития COVID-19 рассматривают вирус-индуцированную десинхронизацию врожденного и приобретенного иммунитета [2, 3]. Вирус

О Б З О Р Ы / R E V I E W S



Патофизиологические особенности течения COVID-19.

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; *GM-CSF* – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Pathophysiological features of the COVID-19 course.

G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; *GM-CSF* – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

проникает в клетки альвеолярного эпителия через корцепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 [4], после чего происходит процесс репликации с образованием нуклеокапсидов. Зараженные пневмоциты выделяют цитокины и маркеры воспаления, такие как интерлейкин (ИЛ) 1α/β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 и ИЛ12, фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерферон (ИФН) λ и β, хемокин CXCL10, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1) и воспалительный белок макрофагов 1α (MIP1α) [5], индуцирующие повреждение эндотелия (эндотелиопатии/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатии), которое является ведущим в механизме гиперкоагуляции при COVID-19 [6]. Известно, что ИФН I типа и ИЛ7 необходимы для запуска эффективного иммунного ответа, а ИЛ6, ИЛ8, ИЛ1β и ФНОα – для развития цитокинового шторма [2], или COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [7].

Альвеолярные макрофаги секретируют цитокины и хемокины, однако лимфоцитарная дисфункция ведет к нарушению адаптивного иммунного ответа. Гиперпродукция широко спектра про-, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и других медиаторов воспаления вызывает диффузное повреждение альвеол с нарушением сосудистой проницаемости, состояние гиперкоагуляции, венозные и артериальные тромбозы и, как следствие, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [8]. Патофизиологические особенности течения COVID-19 представлены на рисунке.

Особый интерес вызывает проблема тромбовоспаления, или иммунотромбоза [9, 10]. Высокая смертность пациентов с COVID-19 наряду с тромботической микроангиопатией обусловлена артериальными и венозными тромбозами средних и крупных сосудов [11]. Наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) в крови, увеличение концентрации фибриногена, D-димера и удлинение активированного частичного тром-

бопластинового времени при SARS-CoV-2 [12] наводят на мысль об общности патогенетических механизмов коагулопатии и антифосфолипидного синдрома (АФС), в частности его потенциально летальной формы – катастрофического АФС (кАФС). При этом генерализованная микротромбоангиопатия сочетается с высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Патогенетическое сходство COVID-19 с АФС и кАФС представлено в табл. 1.

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), продуцируемые бактериальными компонентами, белками системы комплемента, аФЛ и медиаторами воспаления, участвуют в тромбогенезе при COVID-19 [13] и иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [14]. Такая взаимосвязь, вероятно, объясняется двунаправленным действием НВЛ как источника аутоантигенов и индуктора синтеза провоспалительных медиаторов [2]. Отмечена ассоциация между компонентами НВЛ, обнаруженными в сыворотке больных COVID-19, и тяжестью инфекции [15] и тромбообразованием [16].

Известно, что аФЛ способны активировать эндотелий при развитии АФС [17]. Однако, несмотря на наличие «входной молекулы» (ACE2) [4] к воздействию SARS-CoV-2 на поверхности эндотелия, эндотелиальный тропизм вируса остается предметом обсуждения.

В начальный период пандемии высокий уровень антител IgG к кардиолипину (аКЛ) расценивался как фактор риска тяжелого течения COVID-19 [18, 19]. U. Trahtenberg и соавт. [20] сравнили частоту обнаружения аФЛ у COVID-19-позитивных и COVID-19-негативных пациентов с дыхательной недостаточностью, находящихся в отделении интенсивной терапии. Частота выявления IgM аКЛ составила 21%, а IgG аКЛ – 48%, при этом наличие последних, независимо от позитивности по COVID-19, коррелировало с тяжестью заболевания и высокими титрами антинуклеарных антител (АНА). Связь между аКЛ и антицитокиновыми аутоантителами была выше у COVID-19-

Таблица 1. Механизмы развития АФС и COVID-19
Table 1. Mechanisms of development of APS and COVID-19

Патогенетический процесс	АФС	кАФС	COVID-19
Тромботическая ангиопатия	+/-	++	++
Воспаление эндотелия	+	++	++
Активация системы комплемента	+	+	++
НВЛ	+/-	?	++
Провоспалительные цитокины	+/-	++	++
Нарушение фибринолиза	+	?	++
аФЛ	++	++	+/-

позитивных больных. В то же время данные метаанализа не подтвердили влияния указанных антител на исходы COVID-19, включая тромбообразование, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальность [21]. Возможно, инициировать выработку аФЛ могут как вторичные инфекции на фоне COVID-19 [22], так и сам вирус SARS-CoV-2.

Аутоантитела при COVID-19

Частой находкой при COVID-19, помимо аФЛ, являются антинуклеарные факторы с широким спектром АНА, характерных и для многих аутоиммунных заболеваний [23], и для вирусных инфекций [24]. В связи с обнаружением позитивных титров АНА у ряда здоровых лиц и пациентов с коморбидным фоном рекомендуется интерпретировать результаты анализа с учетом клинических проявлений [25]. В серии исследований проанализирована ассоциация АНА с тяжестью течения COVID-19 [26–29]. В табл. 2 обобщены результаты исследований, направленных на определение АНА методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа у пациентов с COVID-19.

Наибольшая частота АНА (50%) у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 зафиксирована в ретроспективном исследовании Z.W. Gao и соавт. [26]. При этом по частоте позитивности ($p=0,361$) и уровню АНА ($98,60 \pm 142,77$ и $184,83 \pm 191,24$ соответственно; $p=0,298$) больные с умеренным (37,5%) и критическим (58,5%) течением инфекции не различались. Частыми лабораторными изменениями являлись лимфопения, повышение уровня СРБ и ИЛ6. Были верифицированы «аутоиммунные» биомаркеры – анти-SSA/Ro-антитела, ассоциированные с интерстициальным заболеванием легких при синдроме Шёгрена [30] и ювенильной форме

дерматомиозита [31]. Распространенность анти-SSA/Ro 52 и 60 кДа, АНА составила 20, 25 и 50% соответственно.

В работе S. Pascolini и соавт. [28] было показано, что распространенность АНА в группе больных с неблагоприятным течением COVID-19 была значительно ($p=0,008$) выше (86%), чем среди пациентов с благоприятным течением инфекции (27%). При поступлении в первой группе отмечались более высокая частота дыхания по сравнению со второй (23 и 16 в минуту соответственно; $p=0,03$), а также более высокие уровни ИЛ6 и СРБ. Летальность пациентов с аутоантителами и без таковых составила

40 и 5,5% соответственно ($p=0,03$). Медиана титров АНА достигала 1:640, а их диапазон – от 1:160 до 1:5120. При COVID-19 обнаруживались различные уровни (2,1–20%) антител к циклическому цитруллиновому пептиду [29].

Наиболее часто встречался ядерный тип свечения АНА. Антигенную мишень данного типа свечения представляет белок топоизомеразы I (Scf170), являющийся серологическим маркером системной склеродермии (ССД). К основным вариантам патологии респираторной системы при ССД относят легочную артериальную гипертензию и рестриктивное поражение легких с развитием интерстициальной пневмонии [32, 33]. Можно предположить, что АНА-позитивные пациенты имеют повышенный риск развития тяжелой интерстициальной пневмонии при COVID-19.

Риск возникновения COVID-19 при аутоиммунных ревматических заболеваниях (АИРЗ)

Пандемия привлекла внимание к проблемам иммунопатологии заболеваний, а патогенетическое сходство COVID-19 с АИРЗ определило особое место ревматологии среди других медицинских специальностей [2, 3]. Известно, что частота инфекционных заболеваний [34], в частности COVID-19 [35], при АИРЗ повышена вследствие негативного влияния самого воспалительного процесса, иммуносупрессии, вызванной проводимой терапией, наличия коморбидного фона. Большое число работ посвящено оценке распространенности, факторов риска, особенностей течения и исходов COVID-19 у этой категории больных.

По данным ряда когортных исследований, связи между ИВРЗ, тяжестью COVID-19 и смертностью от этой инфекции

Таблица 2. Результаты исследований спектра АНА у пациентов с COVID-19
Table 2. Results of ANA spectrum studies in patients with COVID-19

Источник	Степень тяжести COVID-19	Возраст, годы	Число пациентов (мужчины/женщины)	Частота обнаружения, преобладающий подтип АНА
J. Zhong и соавт., 2020 [36], Китай	Тяжелое и критическое течение	42–85	21 (13/8)	50%, ядерный тип свечения
T. Gu и соавт., 2020 [37], Корея	Средняя степень тяжести и критическое течение	25–90	47 (9/38)	21,3%, ядерный тип свечения
C. Salvarani и соавт., 2020 [38], Греция	Тяжелое течение	43–85	21/8	34,5%, ядерный тип свечения
J.L. Pablos и соавт., 2020 [39], Италия	Средняя степень тяжести	22–90	17/16	33,3%, ядерный (36%) и пятнистый (36%) типы свечения

Таблица 3. Частота госпитализации и смертность у пациентов с АИРЗ/ИВРЗ и COVID-19
Table 3. Hospitalization rates and mortality in patients with autoimmune rheumatic diseases/IRD and COVID-19

Источник	АИРЗ/ИВРЗ	COVID-19	Частота госпитализации, ОШ/ОР (95% ДИ)	Смертность, ОШ/ОР (95% ДИ)
М. Reilev и соавт., 2020 [48], Дания	РА, СпА, СЗСТ, васкулиты (n=58 052)	Общая популяция (n=4,5 млн)	ОШ – 1,5 (1,1–1,9)	ОШ – 1,1 (0,8–1,6)
Е. J. Williamson и соавт., 2020 [49], Великобритания	РА, СКВ, псориаз (n=878 475)	Общая популяция (n=17 278 392)	Н/д	ОР – 1,19 (1,11–1,27)
S. L. Harrison и соавт., 2020 [50], США	АИРЗ (n=681)	Общая популяция COVID-19+ (n=31 461)	Н/д	ОР – 1,17 (0,85–1,60)
К. М. D'Silva и соавт., 2021 [51], США	АИРЗ (n=2379)	Популяция COVID-19+ без АИРЗ (n=2379)	ОР – 1,14 (1,03–1,26)	ОР – 1,08 (0,81–1,44)

Примечание. ОШ – отношение шансов; СпА – спондилоартрит; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; н/д – нет данных.

не выявлено [36–38]. Напротив, результаты ретроспективного мультицентрового исследования первой волны пандемии в Испании [39] показали, что у пациентов с АИРЗ риск инфицирования SARS-CoV-2 оказался на 30% выше, чем в общей популяции (относительный риск, ОР 1,3; 95% доверительный интервал, ДИ 1,15–1,52). Сходные данные получены в Южной Корее: пациенты с АИРЗ имели повышенный риск тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,26; 95% ДИ 1,02–1,59) и летального исхода (ОР 1,69; 95% ДИ 1,01–2,84) [40].

Изучение расовых особенностей и течения COVID-19 продемонстрировало более высокий риск потребности в ИВЛ у афро-, латиноамериканцев и азиатов по сравнению с пациентами белой расы [41]. Стоит отметить, что этническая предрасположенность азиатской расы к более тяжелому течению инфекционных заболеваний была определена ранее [42]. Такая закономерность объясняется более высокими концентрациями АПФ и низкими концентрациями андрогенов, что приводит к повышению экспрессии АПФ2, развитию перекрестного реактивного иммунитета на фоне ранее перенесенных инфекций (например, малярии), а также особенностями влияния регионального температурного режима и влажности на выживаемость вируса и иммунный ответ хозяина [41].

P. Francesconi и соавт. [43] выяснили, что по сравнению с общей популяцией распространенность SARS-CoV-2 у пациентов с ревматоидным артритом (РА) выше на 64%. Анализ биобанка данных полумиллиона человек (Великобритания) [44] и Министерства по делам ветеранов (США) [45] также показал, что риск COVID-19 у пациентов с РА выше на 34 и 25% соответственно, чем в общей популяции. В группу повышенного риска COVID-19 не вошли пациенты с подагрой [44]. При этом на риск смерти у пациентов с ИВРЗ могут влиять коморбидный фон и факторы риска, не связанные с системным заболеванием [46, 47]. В табл. 3 приведены показатели госпитализаций и смертности у пациентов с АИРЗ/ИВРЗ и COVID-19.

По данным датского обсервационного когортного исследования, частота госпитализации при АИРЗ была выше на 46%, при этом риск неблагоприятного прогноза имели пациенты с РА (ОР 1,72; 95% ДИ 1,29–2,30) [48]. Сведения британской электронной платформы Open SAFELY также подтверждают значительное увеличение риска смерти на фоне COVID-19 у больных РА, системной красной волчанкой (СКВ) и псориазом по сравнению с общей популяцией [49].

Результаты систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2021 г., свидетельствуют о том, что заболеваемость COVID-19 и смертность от этой инфекции у пациентов с ИВРЗ выше (ОР 1,53; 95% ДИ 1,16–2,01), чем у лиц без ИВРЗ, при этом потребность в госпитализации и ИВЛ не различается (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,08–2,80) [52].

Создание регистра глобального ревматологического альянса COVID-19 (C19-GRA) внесло большой вклад в изучение этой инфекции у больных с АИРЗ. Регистр формируется с начала пандемии и к настоящему времени содержит демографические и клинические данные более 20 тыс. пациентов с АИРЗ и COVID-19 из 80 стран [53–55]. Известно, что повышенный риск неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции у пациентов с АИРЗ ассоциирован с возрастом, коморбидным фоном и приемом глюкокортикоидов (ГК) ≥ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон [56]. Представляет интерес неблагоприятное воздействие ГК на течение COVID-19. К вероятным причинам этого относят активность АИРЗ, которая служит основанием для повышения дозы ГК [57], а также потенциально негативный эффект такой терапии на стадии вирусной репликации [58, 59]. Исследование RECOVERY [59] выявило закономерность неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, не нуждавшихся в кислородотерапии и получавших дексаметазон. Анализ данных более 6000 пациентов с COVID-19 и воспалительными заболеваниями кишечника или кожной формой псориаза, которым назначали ингибиторы ФНО α (иФНО α) [60], обнаружил увеличение риска госпитализации и смерти на фоне терапии этими препаратами в сочетании с азатиоприном или 6-меркаптопурином, а также на фоне монотерапии азатиоприном, 6-меркаптопурином, метотрексатом или ингибиторами Янускиназы по сравнению с монотерапией иФНО α .

Заключение

С момента начала пандемии COVID-19 достигнут несомненный прогресс в изучении сложного патогенеза этой инфекции. Однако большое число противоречивых данных и потребность в совершенствовании фармакотерапии обуславливают необходимость проведения дальнейших фундаментальных и прикладных исследований в условиях тесного взаимодействия специалистов из различных отраслей медицины. Изучение данной проблемы может способствовать расшифровке пока не раскрытых процессов как при COVID-19, так и при ИВРЗ.

1. Tentolouris A, Ntanas-Stathopoulos I, Vlachakis PK, et al. COVID-19: time to flatten the infodemic curve. *Clin Exp Med*. 2021 May;21(2):161-5. doi: 10.1007/s10238-020-00680-x. Epub 2021 Jan 8.
2. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(1): 5-30. (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. Терапевтический архив. 2021;(5):537-50. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;(5):537-50. (In Russ.)].
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
5. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May; 97(1147):312-20. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
6. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27.
7. 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 Dec 1;130(12):6194-7. doi: 10.1172/JCI145301.
8. Triggler CR, Bansal D, Ding H, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol*. 2021 Feb 26;12: 631139. doi: 10.3389/fimmu.2021.631139. eCollection 2021.
9. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ 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 (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020; 58 (4):353-67. (In Russ.)].
10. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Oct;16(10):581-9. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5. Epub 2020 Jul 30.
11. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Mar;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1. Epub 2020 Nov 19.
12. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
13. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020 Jun 1;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
14. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellulartraps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Aug;14(8): 467-75. doi: 10.1038/s41584-018-0039-z.
15. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Jun 4;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
16. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *MedRxiv*. 2020 May 5;2020.04.30.20086736. doi: 10.1101/2020.04.30.20086736. Preprint
17. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330-9. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52. Epub 2011 May 10.
18. Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, et al. Anticardiolipin IgG Autoantibody Level Is an Independent Risk Factor for COVID-19 Severity. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11): 1953-5. doi: 10.1002/art.41409. Epub 2020 Sep 22.
19. Zuo Y, Estes K, Ali R, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *MedRxiv*. 2020 Sep 15; 2020.06.15.20131607 doi: 10.1101/2020.06.15.20131607. Preprint
20. Trahtemberg U, Rottapel R, Dos Santos CC, et al. Anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 positive and negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2021 Sep;80(9):1236-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220206. Epub 2021 Apr 26.
21. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open*. 2021 May;7(2): e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001580.
22. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, et al. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018 Apr;27(4):572-83. doi: 10.1177/0961203317731532. Epub 2017 Sep 24.
23. Didier K, Bolko L, Giusti D, et al. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: What meaning for clinicians? *Front Immunol*. 2018 Mar 26;9:541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541. eCollection 2018.
24. Sener AG, Afsar I, Demirci M. Evaluation of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and line immunoassay methods: four years' data from Turkey. *APMIS*. 2014 Dec;122(12):1167-70. doi: 10.1111/apm.12275. Epub 2014 Apr 16.
25. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights*. 2016 Dec;7(1):1. doi: 10.1007/s13317-016-0075-0. Epub 2016 Jan 30.
26. Gao ZW, Zhang HZ, Liu C, Dong K. Autoantibodies in COVID-19: frequency and function. *Autoimmun Rev*. 2021 Mar;20(3): 102754. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102754.
27. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1661-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009. Epub 2020 Jun 24.
28. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*. 2021 Mar;14(2):502-8. doi: 10.1111/cts.12908. Epub 2021 Jan 20.
29. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, et al. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100073. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100073. Epub 2020 Nov 27.
30. Buvry C, Cassagnes L, Tekath M, et al. Anti-Ro52 antibodies are a risk factor for interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Respir Med*. 2020 Mar;163:105895. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105895. Epub 2020 Feb 7.
31. Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul; 78(7):988-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-215004. Epub 2019 Apr 24.
32. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev*. 2015 Sep;24(137):411-9. doi: 10.1183/16000617.00002915.
33. Varga J. Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma>.
34. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun; 79(6):760-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653. Epub 2020 Feb 7.
35. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
36. Zhong J, Shen G, Yang H, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep;2(9):e557-e564. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30227-7. Epub 2020 Jul 3.

37. Gu T, Mack JA, Salvatore M, et al. COVID-19 outcomes, risk factors and associations by race: a comprehensive analysis using electronic health records data in Michigan Medicine. *medRxiv*. 2020 Jun 18;2020.06.16.20133140. doi: 10.1101/2020.06.16.20133140. Preprint
38. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):986-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217903. Epub 2020 May 28.
39. Pablos JL, Abasolo-Alcazar L, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1170-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217763. Epub 2020 Jun 12.
40. Shin YH, Shin JI, Moon SY, et al. Auto-immune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Oct;3(10):e698-e706. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00151-X.
41. Gupta R, Misra A. COVID19 in South Asians/Asian Indians: Heterogeneity of data and implications for pathophysiology and research. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jul;165:108267.
42. Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK, et al. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J Hypertens*. 1999 May;17(5):657-64. doi: 10.1097/00004872-199917050-00009.
43. Francesconi P, Cantini F, Profili F, et al. COVID-19 epidemiology in rheumatic diseases in Tuscany: a case-control study. *Joint Bone Spine*. 2021 May;88(3):105131. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105131. Epub 2021 Jan 21.
44. Topless RK, Phipps-Green A, Leask M, et al. Gout, rheumatoid arthritis, and the risk of death related to coronavirus disease 2019: an analysis of the UK Biobank. *ACR Open Rheumatol*. 2021 May;3(5):333-40. doi: 10.1002/acr2.11252. Epub 2021 Apr 15.
45. England BR, Roul P, Yang Y, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a National Veterans Affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Dec;73(12):2179-88. doi: 10.1002/art.41800. Epub 2021 Oct 19.
46. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
47. Finney LJ, Glanville N, Farne H, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):510-9.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.034. Epub 2020 Oct 15.
48. Reilev M, Kristensen KB, Pottegerd A, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020 Oct 1;49(5):1468-81. doi: 10.1093/ije/dyaa140.
49. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
50. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*. 2020 Sep 10;17(9):e1003321. doi: 10.1371/journal.pmed.1003321. eCollection 2020 Sep.
51. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun;73(6):914-20. doi: 10.1002/art.41619. Epub 2021 May 1.
52. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review And Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov 22; doi: 10.1002/art.42030.
53. Liew JW, Bhana S, Costello W, et al. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: evaluating the rapid design and implementation of an international registry against best practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):353-8. doi: 10.1093/rheumatology/keaa483.
54. Wallace ZS, Bhana S, Hausmann JS, et al. The Rheumatology Community responds to the COVID-19 pandemic: the establishment of the COVID-19 global rheumatology alliance. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1204-6. doi: 10.1093/rheumatology/keaa191.
55. Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jun;16(6):293-4. doi: 10.1038/s41584-020-0418-0.
56. Strangfeld A, Schefer M, Gianfrancesco MA, et al. 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 Jul;80(7):930-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. Epub 2021 Jan 27.
57. Machado PM, Schefer M, Gossec L, et al. Response to: "Correspondence on '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 Mar 1;annrheumdis-2021-220134. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134. Online ahead of print.
58. Robinson PC, Morand E. Divergent effects of acute versus chronic glucocorticoids in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar;3(3):e168-e170. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00005-9. Epub 2021 Jan 18.
59. Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17.
60. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2129639. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29639.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.06.2022/9.08.2022/12.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ружская-Морошан К.С. <https://orcid.org/0000-0002-9324-8720>

Абишева С.Т. <https://orcid.org/0000-0001-6260-8220>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>