

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет

Е.Л. Насонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович; nasonov@iramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 25.12.2020
Принята XX.XX.2021

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. В течение года, прошедшего с начала пандемии, было проведено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвященных проблемам эпидемиологии, вирусологии, иммунологии и молекулярной биологии, клинического течения, полиморфизма и фармакотерапии COVID-19, объединивших ученых и врачей практически всех биологических и медицинских специальностей. Эти усилия увенчались созданием нескольких типов вакцин против инфекции SARS-CoV-2 и в целом разработкой более рациональных подходов к ведению пациентов. 2020 год является юбилейным, поскольку именно 70 лет назад (в 1950 году) Т. Рейхштейн, Э. Кендалл и Ф. Хенч были удостоены Нобелевской премии, за «открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, структуры и биологических эффектов». Не менее важное значение имеют исследования, касающиеся применения генно-инженерных биологических препаратов и «таргетных» противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, 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. Все вместе это послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям (off-label) при COVID-19 противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения ИВРЗ. В статье обсуждаются перспективы лечения COVID-19 с использованием глюкокортикоидов, генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторов JAK и других препаратов, блокирующих эффекты провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, аутоиммунитет, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5–30.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) AND AUTOIMMUNITY

Evgeny L. Nasonov

The coronavirus 2019 pandemic (coronavirus disease, COVID-19), etiologically related to the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), has once again reawakened healthcare professionals' interest towards new clinical and conceptual issues of human immunology and immunopathology. An unprecedented number of clinical trials and fundamental studies of epidemiology, virology, immunology and molecular biology, of the COVID-19 clinical course polymorphism and pharmacotherapy have been conducted within one year since the outbreak of 2019 pandemic, bringing together scientists of almost all biological and physicians of almost all medical specialties. Their joint efforts have resulted in elaboration of several types of vaccines against SARS-CoV-2 infection and, in general, fashioning of more rational approaches to patient management. Also important for COVID-19 management were all clinical trials of biologics and "targeted" anti-inflammatory drugs modulating intracellular cytokine signaling, which have been specifically developed for treatment immune-mediated inflammatory rheumatic disease (IMIRDs) over the past 20 years. It became obvious after a comprehensive analysis of the entire spectrum of clinical manifestations and immunopathological disorders in COVID-19 is accompanied by a wide range of extrapulmonary clinical and laboratory disorders, some of which are characteristic of IMIRDs and other autoimmune and auto-inflammatory human diseases. All these phenomena substantiated the practice of anti-inflammatory drugs repurposing with off-label use of specific antirheumatic agents for treatment of COVID-19. This paper discusses potential use of glucocorticoids, biologics, JAK inhibitors, etc., blocking the effects of pro-inflammatory cytokines for treatment of COVID-19.

Key words: COVID-19, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, autoimmunity, glucocorticoids, biologics
For citation: Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5–30 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии

заболеваний человека [1, 2]. В течение года, прошедшего с начала пандемии, в мире было проведено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвященных проблемам эпидемиологии, вирусологии, иммунологии и молекулярной биологии, клинического полиморфизма

и фармакотерапии COVID-19, объединивших ученых и врачей всех биологических и медицинских специальностей. Эти усилия увенчались созданием нескольких типов вакцин против инфекции SARS-CoV-2 [3] и в целом разработкой более рациональных подходов к ведению пациентов с COVID-19 [4].

Существенный вклад в борьбу с последствиями пандемии COVID-19 внесла ревматология [5–9]. Уже в начале 2020 г. в первых публикациях, посвященных ревматологическим проблемам COVID-9, было сформулировано положение о том, что «опыт, накопленный в ревматологии за последние 70 лет в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), будет востребован для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе COVID-19 и разработки подходов к эффективной фармакотерапии» [1]. Настало время обсудить материалы наиболее важных исследований с акцентом на вероятную роль «аутоиммунных» механизмов, характерных для ИВРЗ, в развитии и прогрессировании COVID-19 [9–13]. Знаменателен и тот факт, что 2020 год является юбилейным, поскольку именно 70 лет назад (в 1950 году), Т. Рейхштейн, Э. Кендалл и Ф. Хенч были удостоены Нобелевской премии за «открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, структуры и биологических эффектов» [14]. Годом ранее глюкокортикоидный гормон – кортизон (субстанция Е) – впервые с успехом был использован для лечения пациентов с ревматоидным артритом (P. Hench, T.C. Kendall, C.H. Slocumb, H.F. Polley; Клиника Мейо, США), визитной карточкой ревматологии как важнейшей терапевтической специальности [15]. Через 70 лет после прорыва в лечении ИВРЗ применение синтетических глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с тяжелым COVID-19 не только позволило спасти жизнь десяткам тысяч пациентов, но и способствовало формированию концепции о фундаментальной роли воспаления в патогенезе этого заболевания [16]. Не менее большое значение имеют исследования, касающиеся применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «таргетных» противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИВРЗ [17, 18]. Речь идет о моноклональных антителах (мАТ), блокирующих эффекты провоспалительных цитокинов, и низкомолекулярных ингибиторах JAK-STAT (Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription), модулирующих сигнализацию «провоспалительных» цитокинов. Разработка и внедрение этих противовоспалительных препаратов являются ярким примером востребованности новых медицинских технологий для лечения не только ИВРЗ [19, 20], но и COVID-19 [21, 22], а в перспективе – и других вирус-индуцированных воспалительных заболеваний (табл. 1).

Напомним, что, хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким или умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов (5–15%) развиваются тяжелая пневмония, реже – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мультиорганной недостаточности [23]. Около трети госпитализированных пациентов с COVID-19 нуждаются в интенсивной терапии. Частота летальных исходов у пациентов, находящихся в критическом состоянии,

достигает 20%, а у пациентов, которым проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), – 80–90%. По современным представлениям, в основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета (Th1, Th2 и Th17 типы иммунного ответа), приводящая к гиперпродукции широкого спектра «провоспалительных», «антивоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов, других медиаторов воспаления, «патогенных» аутоантител. Тяжесть иммунопатологического процесса при COVID-19 определяется как уникальными свойствами самого вируса SARS-CoV-2, так и синергическим (и амплифицирующим) влиянием возрастных (inflammaging), гендерных и генетических факторов, коморбидной патологии и присоединением вторичной бактериальной инфекции [24–26]. Усиление транскрипции генов, кодирующих синтез медиаторов воспаления, наряду с увеличением концентрации «провоспалительных» биомаркеров в крови, рассматривается как «иммунологический автограф» патологической активации клеточных компонентов иммунной системы (моноциты/макрофаги, нейтрофилы и другие миелоидные клетки, Т- и В-клетки), эндотелиальных (ЭК) и эпителиальных клеток и в определенной степени коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [27–30].

Кульминацией иммунопатологического процесса при COVID-19 является так называемый синдром «цитокинового шторма» [31–34]. Напомним, что этот синдром представляет собой гетерогенный клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий несколько патологических состояний: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), синдром активации макрофагов (САМ) и синдром «высвобождения цитокинов», индуцированный CAR-T-клеточной терапией (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) [33] (табл. 2). Полагают, что спецификой COVID-19-ассоциированного субтипа синдрома «цитокинового шторма» является сочетание иммуносупрессии [35], ассоциирующейся с неполноценностью антивирусного иммунного ответа, ведущего к замедлению элиминации SARS-CoV-2 [36, 37] (вирусный сепсис) [38] и «гипервоспаления», интенсивность которого, однако, выражена в меньшей степени, чем при других формах «цитокинового шторма» у пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, и при некоторых вирусных инфекциях (грипп и др.) [39, 40].

У детей [41, 42] и очень редко у взрослых [43, 44] инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию так называемого мультисистемного воспалительного синдрома (multisystem inflammatory syndrome in children/adults, MIS-C/A), напоминающего болезнь Kawasaki, синдром токсического шока и САМ. В отличие от классического COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, MIS-C/A обычно развивается отсроченно (через недели/месяцы), часто протекает с минимальными симптомами (или бессимптомно), характеризуется более редким обнаружением SARS-CoV-2 при молекулярном тестировании, а подтверждение роли инфекции основано на выявлении анти-SARS-CoV-2 в сочетании с эпидемиологическим анамнезом и рассматривается как форма «постинфекционной» патологии. Тем не менее основные клинические и лабораторные проявления (мультиорганная дисфункция и увеличение концентрации «воспалительных» биомаркеров) при MIS-C/A и классическом COVID-19-ассоциированном гипервоспалительном синдроме, сходны [44].

Таблица 1. Общая иммунопатологическая характеристика и возможности фармакотерапии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома и ИВРЗ

Цитокины	Клетки	Клеточные мишени/эффекты Сигнальный путь	Потенциальные патогенные эффекты	COVID-19 (концентрация в крови/клинические исследования ингибиции)	ИВРЗ	
					основные показания	препараты
ФНО-α	Моноциты Макрофаги	Клеточные мишени Лейкоциты: синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ Эндотелий: неоваскуляризация Лимфоциты: ингибиция T _{рег.} Сигнальный путь TRAF2, NF-κB	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения Тромбовоспаление 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен (коррелирует с тяжестью и неблагоприятным прогнозом) Клинические испытания 	РА, АС, псориаз, ПсА	мАТ к ФНО-α: <ul style="list-style-type: none"> Инфликсимаб Адалimumаб Голимумаб Цертолизумаб Рекомбинантный белок: <ul style="list-style-type: none"> Этанерцепт
ИЛ-6	Моноциты Макрофаги Стромальные клетки Клетки эндотелия	Клеточные мишени T-клетки: пролиферация, выживаемость, дифференцировка Th17-клеток, подавление T _{рег.} B-клетки: выживаемость, синтез антител Гепатоциты: синтез острофазовых белков Сигнальный путь JAK1, JAK2; STA1, STAT3	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Системные эффекты: нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники Синергическое действие с ФНО-α и ИЛ-6 Тромбовоспаление 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен (коррелирует с тяжестью и неблагоприятным прогнозом) Клинические испытания 	РА, ГКА, ЮИА	мАТ к ИЛ-6Р или ИЛ-6 <ul style="list-style-type: none"> Тоцилизумаб Сарилумаб Олокизумаб Ингибиторы JAK: <ul style="list-style-type: none"> Тофацитиниб Барицитиниб Упадацитиниб
ИЛ-1α/β	Моноциты Макрофаги Дендритные клетки	Клеточные мишени Лейкоциты: активация Фибробласты: активация T-клетки: дифференцировка Th17-клеток ЭК: вазодилатация Хондроциты: синтез матриксных металлопротеиназ Сигнальный путь MyD88, IRAKs, TRAFs, NF-κB	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Системные эффекты: лихорадка, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения Синергические эффекты с ФНО-α и ИЛ-6 Тромбовоспаление 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен Клинические испытания 	АВЗ, системный ЮИА	Рекомбинантный белок, блокирующий ИЛ-1α/β: <ul style="list-style-type: none"> Анакинра мАТ к ИЛ-1β <ul style="list-style-type: none"> Канакинумаб
ИЛ-8 (CXCL8)	Моноциты Макрофаги Нейтрофилы Лимфоциты ЭК Фибробласты Кератиноциты Хондроциты Синовиоциты Гепатоциты Мышечные клетки	Клеточные мишени Нейтрофилы, ЕК-клетки, T-клетки и др.: хемоаттрактант, ангиогенез Гемопозитические стволовые клетки: мобилизация Сигнальный путь Mitogen-associated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt (PI3K/Akt), phospholipase C/protein kinase C (PLC/PKC) pathways	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен Клинические испытания: мАТ к ИЛ-8 (BMS-986253) 	Нет данных	Нет данных
ИЛ-17A	Th17-клетки Нейтрофилы Врожденные иммунные клетки Врожденные ЕК-клетки	Клеточные мишени Миелоидные клетки: хемотаксис Нейтрофилы: хемотаксис ЭК: неоваскуляризация Сигнальный путь MAPK, С/ЕВРβ, NF-κB	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Синергические эффекты с ФНО-α Тромбовоспаление 	Нет данных	Псориаз, ПсА, АС	мАТ к ИЛ17: <ul style="list-style-type: none"> Секукинумаб Иксекизумаб Нетакимаб
ИЛ-23	Макрофаги Дендритные клетки	Клеточные мишени Th17-клетки: развитие, стабилизация, экспансия, индукция синтеза ИЛ-21 и ИЛ-22 Сигнальный путь TYK2, JAK2; STAT3, STAT4	<ul style="list-style-type: none"> Th17-иммунный ответ 	Нет данных	Псориаз, ПсА	мАТ к ИЛ23 <ul style="list-style-type: none"> Тилдракизумаб Ризанкизумаб Гузелкумаб Мирикизумаб
ИЛ-21	Th17-клетки, Th2-клетки, ЕК-клетки, Т-фолликулярные клетки	Клеточные мишени B-клетки: созревание Плазматические клетки: синтез антител Сигнальный путь JAK1, JAK3; STAT5, STAT3	<ul style="list-style-type: none"> Аутоиммунитет 	Нет данных	Нет данных	Нет данных
ИЛ-12	Макрофаги Дендритные клетки	Клеточные мишени Th1-клетки Сигнальный путь JAK2, TYK2; STAT4	<ul style="list-style-type: none"> Th1-иммунный ответ Пластичность Th17-клеток 	Нет данных	Псориаз, ПсА, СКВ	мАТ к ИЛ-12/23: <ul style="list-style-type: none"> Устекинумаб Ингибиторы JAK: <ul style="list-style-type: none"> Барицитиниб

Цитокины	Клетки	Клеточные мишени/эффекты Сигнальный путь	Потенциальные патогенные эффекты	COVID-19 (концентрация в крови/клинические исследования ингибиции)	ИВРЗ	
					основные показания	препараты
ГМ-КСФ	Моноциты Макрофаги Лимфоциты Стромальные клетки	Клеточные мишени Миелоидные клетки: дифференцировка, пролиферация Макрофаги: «провоспалительный» фенотип Дендритные клетки: активация Сигнальный путь JAK2, TYK2; STAT4	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Боль 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен Клинические испытания 	РА	МАТ к ГМ-КСФ: <ul style="list-style-type: none"> Марвилимуаб Ингибиторы JAK: <ul style="list-style-type: none"> Барицитиниб
ИФН-γ	Плазмоцитоподобные дендритные клетки	Клеточные мишени CD8⁺-клетки: цитотоксичность EK-клетки: цитотоксичность Th1-клетки: поляризация B-клетки: дифференцировка, переключение изотипа IgG Сигнальный путь JAK1, TYK2; STAT1, STAT2, STAT3	<ul style="list-style-type: none"> Th1-иммунный ответ Воспаление 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен Клинические испытания 	СКВ? ГЛГ	МАТ к ИФН-γ: <ul style="list-style-type: none"> Эмапалумаб
ИЛ-15	Моноциты, макрофаги ДК Активированные Т-клетки и др.	Клеточные мишени T-клетки: активация EK-клетки: пролиферация, гомеостаз γ/δ T-клетки: дифференцировка Сигнальный путь JAK3, JAK1; STAT5, STAT3	<ul style="list-style-type: none"> Th2-иммунный ответ Предотвращение апоптоза нейтрофилов 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен 	РА (фаза I-II; нет данных)	МАТ к ИЛ-15 <ul style="list-style-type: none"> иMах-IL15
ИЛ-18	Макрофаги ДК ЭК Хондроциты Остеобласты Кератиноциты и др.	Клеточные мишени Th1-клетки (+ИЛ-12): ИФНγ EK-клетки (+ИЛ-2): ИФНγ Th2-клетки: ИЛ-3, ИЛ-9, ИЛ-13 Сигнальный путь MyD88, IRAKs, NF-κB	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Аллергия 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен 	AB3	Рекомбинантный белок: <ul style="list-style-type: none"> Tadekining

Примечание: ДК – дендритные клетки; ЭК – эндотелиальные клетки; EK-клетки – естественные киллерные клетки; АВЗ – аутовоспалительные заболевания; РБ – рекомбинантные белки; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; ГКА – гигантоклеточный артериит; JAK – Janus kinase; TYK – tyrosine-protein kinase; T_{reg} – T-регуляторные клетки; TRAF2 – TNF receptor-associated factor 2; PI3K – phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/Akt; C/EBPβ – CCAAT/enhancer-binding protein beta; NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells; MyD88 – myeloid differentiation primary response gene 88; MAPK – mitogen-activated protein kinase; IRAK1 – interleukin-1 receptor-associated kinase; CXCR – C-X-C chemokine receptor; CXCL – C-X-C chemokine ligand; MAPK – mitogen-associated protein kinase; PI3K/Akt – phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt; PLC/PKC – phospholipase C/protein kinase C.

Развитие многообразных иммунопатологических нарушений, определяющих прогноз у пациентов с COVID-19, послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) [45] и применения по незарегистрированным показаниям (off-label) [46] противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения ИВРЗ [17, 18].

В контексте этой проблемы представляет интерес анализ риска инфицирования SARS-CoV-2 и особенностей течения COVID-19 у пациентов с ИВРЗ [47]. Депрессия иммунитета, неконтролируемое воспаление, иммуносупрессивная терапия [48], коморбидная патология, генетические факторы и коморбидная патология потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к вирусным и бактериальным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ [49]. Однако данные, касающиеся риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и летальности у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19, противоречивы [50–53]. Создается впечатление, что пациенты с «аутоиммунными» ИВРЗ составляют группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как эффективная противовоспалительная терапия (за исключением ГК),

не влияет на исходы инфекции SARS-CoV-2 и даже может способствовать более «мягкому» течению COVID-19. Предполагается, что при ИВРЗ неконтролируемое воспаление может быть более значимым фактором риска коморбидных инфекций, чем лечение препаратами с предполагаемой иммуносупрессивной активностью [54].

COVID-19 и аутоиммунитет

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, 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 [55–57] (табл. 3). Согласно современным представлениям, у генетически предрасположенных индивидумов (и в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции [58], включая SARS-CoV-2 [59, 60], могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам), ведущее к развитию

Таблица 2. Общая характеристика субтипов синдрома «цитокинового шторма»

Тип	Причина	Патологическая характеристика	Класс препаратов
Ятрогенные			
• CAR-T-cell-терапия	Инфузия CAR-T cell	Макрофаги, CAR-T-клетки	• мАТ к ИЛ-6Р
• Блинатумомаб	Инфузия мАТ к CD19 и CD3 Т-клеточным рецепторам	Активированные Т-клетки, макрофаги, ИЛ-6	• Глюкокортикоиды
Индукцированные патогенами			
• Бактерии (сепсис)	Гематогенная бактериальная инфекция	Гетерогенная	• Антибиотики • мАТ к ИЛ-1β • Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р
• ГЛГ, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр	Инфекция вирусом Эпштейна – Барр у пациентов с генетической предрасположенностью	ИФН-γ, CD8 ⁺ клетки, ФНОα	• мАТ к CD20 В-клеток • Глюкокортикоиды
• Мультицентрическая болезнь Кастанеллана, ассоциированная с герпесвирусом 8	Инфекция герпесвирусом 8 в сочетании с ВИЧ у пациентов с генетической предрасположенностью	Вирусный ИЛ-6, ИЛ-6	• мАТ к CD20 В-клеток
• COVID-19	Инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с генетической предрасположенностью	Гетерогенная	• Глюкокортикоиды • мАТ к ИЛ-6Р и ИЛ-6 • мАТ к ИЛ-1β • Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р • мАТ к ГМ-КСФ • Ингибиторы JAK • мАТ к С3а/С5а • Ингибиторы Bruton tyrosine kinase
Моногенные			
• Первичный ГЛГ	Мутации генов (PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, LYST, RAB27A, AP3B2), регулирующих цитотоксичность, опосредованную гранулами (перфорин, Munc13-4, Syntaxin11, Munc18-2, lysosomal trafficking regulator, Rab27a, AP-3)	CD8 ⁺ Т-клетки, ИФН-γ	• Ингибиторы Т клеток • мАТ к ИФН-γ • Глюкокортикоиды
• Аутовоспалительные заболевания	Мутации генов, регулирующих врожденный иммунный ответ и активацию инфламмасом (NLRP4 инфламмасома и др.)	Врожденные иммунные клетки, ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-18	• мАТ к ИЛ-1β • Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р • мАТ к ФНОα • Колхицин • Глюкокортикоиды • Рекомбинантный ИЛ18-связывающий белок
Полигенные			
• Вторичный ГЛГ	Вирусы Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, другие вирусы	CD8 ⁺ Т-клетки, ИФН-γ, ИЛ-1β, миелоидные клетки	• Ингибиторы активации Т-клеток • мАТ к ИФН-γ • Глюкокортикоиды • мАТ к ИЛ-1β • Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р • Рекомбинантный ИЛ-18 связывающий белок • Ингибиторы JAK
• Синдром активации макрофагов	ИВРЗ и злокачественные новообразования (лимфома)	CD8 ⁺ Т-клетки, ИФН-γ, ИЛ-1β, миелоидные клетки	• мАТ к ИФН-γ • Глюкокортикоиды • мАТ к ИЛ-1β • Рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р • Ингибиторы JAK
Другие			
• Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастанеллана	Не известно	ИЛ-6, активированные Т-клетки, mTOR	• мАТ к ИЛ-6Р • Сиролимус • Циклоспорин • Глюкокортикоиды

Примечание: ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; мАТ – моноклональные антитела; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИФН – интерферон; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониястимулирующий фактор; mTOR – mammalian target of rapamycin.

аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодействующих механизмов: «молекулярная мимикрия» вирусных и аутоантигенных эпитопов; процесс «распространения эпитопа» (epitope spreading); посторонняя (bystander) активация иммунного ответа; презентация «суперантигена»; стимуляция инфламмасом; нарушение синтеза интерферона (ИФН) типа I. Примечательно,

что носительство полиморфизмов (мутаций) ряда генов ассоциируется как с тяжестью COVID-19, так и с риском развития ИВРЗ [61]. К ним в первую очередь относятся гены TLR 7 (toll-like receptor) и др. (врожденный иммунитет), PTPN 22 (protein tyrosine phosphatase) (регуляция активации лимфоцитов), TYK 2 (tyrosine Kinase) и ИЛ-6 рецептор (Р) (сигнализация цитокинов).

Таблица 3. Клинические и лабораторные проявления аутоиммунной патологии при COVID-19

Заболевания или клинические проявления	Аутоантитела	
	Тип	Значение
• Синдром Гийена – Барре	Антиядерные антитела	СКВ (диагноз); другие СЗСТ
• Синдром Миллера – Фишера	Антифосфолипидные антитела (аКЛ, анти-β2ГП1, ВА)	АФС (диагноз)
• Антифосфолипидный синдром	Антитела к нативной ДНК	СКВ (диагноз)
• Иммунная тромбоцитопения	Анти-MDA-5 антитела	Амиопатический дерматомиозит (диагноз)
• СКВ	Антитела к эритроцитам	Аутоиммунная гемолитическая анемия
• Полимиозит/дерматомиозит	Антитела к тромбоцитам	Иммунная тромбоцитопения
• Болезнь Kawasaki	Антитела к C1q	Волчаночный нефрит
• Аутоиммунная гемолитическая анемия	Антитела к ИФН-α	СКВ (связь с инфекцией)
• Оптический нейромиелит	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA, cANCA)	Системные некротизирующие васкулиты
• NMDA-рецепторный энцефалит	Антитела к цитруллинированным белкам	Ревматоидный артрит (диагноз)
• Миастения гравис	Ревматоидный фактор	Ревматоидный артрит (диагноз) Часто выявляется на фоне инфекций
• Диабет типа I	Антитела к ганглиозиду 1	Синдром Гийена – Барре (аксональная форма)
• Васкулит крупных сосудов		
• Псориаз		
• Болезнь Грейвса		
• Саркоидоз		
• Воспалительный артрит		
• Ревматоидный артрит		
• ИЗЛ		

Рассматривая общие (частично «перекрещивающиеся») проблемы COVID-19 и ИВРЗ, следует обратить особое внимание на существование тесной патогенетической взаимосвязи между воспалением и гиперкоагуляцией, которая составляет основу гетерогенного патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» («иммунотромбоз») [13, 62]. В настоящее время «тромбовоспаление» рассматривается как универсальный механизм патогенеза как COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия) [63, 64], так и ИВРЗ [65, 66]. Напомним, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия характеризуется тремя частично перекрещивающимися патологическими проявлениями: венозный тромбоз, артериальный тромбоз и внутрисосудистый микротромбоз. Лабораторным подтверждением коагулопатии при COVID-19 являются увеличение концентрации фибриногена и особенно D-димера, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), реже – тромбоцитопения, в той или иной степени коррелирующие с неблагоприятным прогнозом [67]. Полагают, что именно гиперпродукция «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1β/α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17A, ФНО-α), индуцирующих активацию/повреждение ЭК (эндотелиопатия/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатия), является ведущим механизмом гиперкоагуляции как при COVID-19, так и при ИВРЗ [65, 68, 69]. Определенную специфику тромбовоспалению при COVID-19 придает механизм инфицирования вирусом SARS-CoV-2, который, используя в качестве рецептора (Р) ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ), экспрессирующийся на альвеолярных эпителиальных клетках легких, кардиомиоцитах, энтероцитах, ЭК, некоторых клетках иммунной системы, индуцирует «дисрегуляцию» системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), ведущую к избыточному образованию ангиотензина II (АнгII), который проявляет «провоспалительные», «прооксидативные», вазоконстрикторные и «профибротические» эффекты [70]. Примечательно, что артериальная гипертензия замедляет клиренс SARS-CoV-2 и ассоциируется с индукцией воспаления [71].

Универсальный механизм патогенеза COVID-19 [72, 73] и ИВРЗ [74] связан с системой комплемента – центрального гуморального компонента врожденного

иммунного ответа против вирусных и бактериальных инфекций. Патологическая активация системы комплемента рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбо-воспаления при заболеваниях человека, так называемых «комплементопатиях» [75]. У пациентов с COVID-19 наблюдается избыточное образование анафилоксинов (C4d, C5b-9, C5a), коррелирующее с тяжестью дыхательной недостаточности, активностью воспаления и гиперкоагуляцией [76, 77]. Это сближает COVID-19 с тромботическими микроангиопатиями, в том числе развивающимися при ИВРЗ, в первую очередь при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС) [65, 66], хотя для ИВРЗ более характерна антитело-зависимая активация комплемента по классическому пути, а для COVID-19 – по лектиновому (mannan-binding lectin, MDL).

Особый интерес представляет АФС – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерскую патологию и связанный с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ) [78, 79]. Патогенез АФС определяется синергическим действием аФЛ, различных «протромбогенных» и воспалительных медиаторов, молекул адгезии и окислительного стресса и сопровождается активацией широкого спектра внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих функцию ЭК [80]. Катастрофический АФС – редкая потенциально летальная форма АФС, характеризуется внутрисосудистым микротромбозом сосудов внутренних органов [81]. Примечательно, что более чем у половины пациентов с катастрофическим АФС обнаружена мутация генов белков, контролирующих активацию системы комплемента [82]. Это свидетельствует о необходимости исследований генетических дефектов системы комплемента как фактора риска развития COVID-19-коагулопатии.

Роль аФЛ в патогенезе тромботических нарушений и их клиническое значение при COVID-19 до конца не ясны [13, 83]. Известно, что на фоне различных вирусных и бактериальных инфекций транзиторная гиперпродукция аФЛ имеет место у 10% здоровых индивидуумов [84]. Примечательно, что среди 163 представленных в литературе случаев гиперпродукции аФЛ на фоне вирусных инфекций у 116 пациентов наблюдалось развитие тромбозов

[85]. Это позволяет предположить, что при наличии генетической предрасположенности (и/или других факторов риска) даже транзиторный синтез аФЛ может приводить к гиперкоагуляции на фоне инфекции SARS-CoV-2. Имеются данные о том, что аФЛ чаще выявляются у пациентов с критическим COVID-19 [85, 86], могут персистировать после выздоровления и ассоциируются с тромбозом сосудов головного мозга [86]. В отношении расшифровки патогенетических механизмов COVID-19-ассоциированной коагулопатии представляют интерес данные о том, что IgG-фракция, выделенная из сыворотки пациентов с COVID-19 и тромботическими осложнениями, взаимодействуя с Fc γ -рецептором ПА тромбоцитов *in vitro*, индуцирует апоптоз тромбоцитов за счет экстернализации фосфатидилсерина, присутствующего на мембране тромбоцитов [87] и вызывает активацию ЭК, проявляющуюся в гиперэкспрессии молекул адгезии – E-селектина, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) [88]. Следует иметь в виду существование так называемого «серонегативного» варианта АФС [89], при котором обнаруживаются не «классические» аФЛ (антитела к кардиолипину и антитела к β 2-гликопротеину I IgG- и IgM-изотипов), а аФЛ, реагирующие с нейтральными и отрицательно заряженными ФЛ, виментином, протромбином, аннексином, а также аФЛ IgA-изотипа [90]. В недавних исследованиях обнаружена связь между увеличением концентрации IgA аФЛ и тяжелым течением COVID-19 [87, 92]. Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотках пациентов с COVID-19 антител к фосфолипид-связывающему белку аннексину (АНС) А2, увеличение концентрации которых ассоциируется с риском летальных исходов [93]. Напомним, что АНС А2 – «протективный» и «антивоспалительный» белок, экспрессируется в легких и участвует в фибринолизе, стабилизации клеточных мембран и поддержании целостности легочных микрососудов [94]. Ранее было показано, что обнаружение анти-АНС А2 коррелирует с развитием венозных и артериальных тромбозов у пациентов с АФС [95].

Общий механизм «тромбовоспаления» как при COVID-19 [96], так и при ИВРЗ [97] может быть связан с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), которое индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аФЛ и другими аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-8) и др. Полагают, что связь между NETs и тромбовоспалением при COVID-19 и ИВРЗ носит «двунаправленный» характер. С одной стороны, NETs являются источником аутоантигенов, а с другой – индуцируют синтез «провоспалительных» цитокинов, в свою очередь стимулирующих синтез аутоантител. Установлено, что обнаружение компонентов NETs (свободная ДНК, комплекс ДНК – миелопероксидаза, цитруллинированный гистон H3) в сыворотках пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания [98] и развитием тромботических нарушений [99]. аФЛ (анти- β 2-гликопротеин I) обладают способностью индуцировать NETs *in vitro*, а увеличение их концентрации коррелирует с уровнем компонентов NETs (миелопероксидаза и ДНК) в крови пациентов с АФС [100, 101]. У пациентов с АФС нейтрофилы приобретают «проадгезивный» потенциал, связанный с активацией интегрина Mac-1, усиливающего взаимодействия нейтрофилов с ЭК, формирование NETs, что может способствовать тромбообразованию

[102]. Совсем недавно было показано, что у пациентов с COVID-19 обнаружение высоких титров аФЛ коррелирует с «гиперреактивностью» нейтрофилов, в том числе с формированием NETs, более тяжелым поражением легких и почек [103]. IgG-фракция, выделенная из сывороток пациентов с COVID-19, обладает способностью при введении мышам индуцировать развитие тромбозов. Эти данные позволяют обсуждать патогенетическое значение аФЛ в развитии COVID-19-коагулопатии и существование так называемого «COVID-19-индуцированного АФС-подобного синдрома». Выделение «аутоиммунного» субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии может иметь важное значение с точки зрения персонализации антикоагулянтной и противовоспалительной терапии [13, 104].

Наряду с аФЛ, в сыворотках пациентов с COVID-19 с высокой частотой обнаруживаются аутоантитела, характерные для ИВРЗ [105]: антинуклеарные факторы (АНФ), включающие широкий спектр специфических антиядерных антител (АЯА) [106–113] (табл. 3). Следует напомнить, что аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами ИВРЗ, но и могут принимать непосредственное участие в развитии системного воспаления за счет различных механизмов, в том числе активации системы комплемента, образовании комплемент-активирующих иммунных комплексов, и прямого цитотоксического повреждения неинфицированных клеток [114]. Оказалось, что АЯА, в том числе склеродермический тип АНФ (анти-PM-Scl и анти-Scl-70), характерный для легочного фиброза чаще выявляются у пациентов, с тяжелым течением COVID-19 [111], нуждающихся в пребывании в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и проведении ИВЛ [111–113]. В недавнем исследовании было показано, что в сыворотках 13% пациентов с COVID-19 присутствуют анти-ДНК (а также антитела к лизату эритроцитов и фосфатиллизерину), которые ассоциируются с тяжелым течением COVID-19 (положительная предсказательная ценность – 89%), маркерами клеточного повреждения (лактатдегидрогеназа, креатин киназа), концентрацией D-димера [115]. Кроме того, в сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружено увеличение концентрации свободной ДНК (вероятно, связанной с NETs) [116], что потенциально может способствовать образованию «патогенных» иммунных комплексов (ДНК – анти-ДНК). В развитии концепции о патогенетическом значении аутоиммунных нарушений при COVID-19 следует обратить внимание на существенный «перекрест» клинических, серологических, рентгенологических и морфологических проявлений COVID-19 – пневмонии и интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), ассоциированного с СЗСТ [111] и интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП) [117], для которой характерно обнаружение широкого спектра АЯА. Интересным примером схожести COVID-19 и ИВРЗ является субтип ДМ, так называемый анти-MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5) синдром [118, 119]. Его характерным лабораторным биомаркером являются антитела к белку MDA-5, выполняющего функцию внутриклеточного «сенсора» вирусной РНК (в том числе коронавирусов), активирующей антивирусный иммунный ответ [120]. Клинически анти-MDA5-синдром проявляется быстро прогрессирующим ИЗЛ (рентгенологически сходная с COVID-19 пневмония), минимальной мышечной слабостью (амиопатический ДМ),

типичной кожной сыпью, лихорадкой, тромботическими нарушениями и другими системными проявлениями [121]. Примечательно, что при ДМ (как и при COVID-1) развитие ИЗЛ ассоциируется с увеличением концентрации «провоспалительных» цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18), активацией Th1-клеток и макрофагов [122], а титры анти-MDA5 коррелируют с активностью заболевания и неблагоприятным прогнозом [123]. Другим «аутоиммунным» биомаркером, выявляемым в сыворотках пациентов с COVID-19-пневмонией, являются анти-Ro/SS-A [124], которые ассоциируются с развитием ИЗЛ у пациентов с СШ [125] и ювенильным ДМ [126].

Важные результаты получены E.Y. Wang и соавт. [108], которые, адаптировав метод REAP (Rapid Extracellular Antigen Profiling), позволяющий определять аутоантитела к 2770 внеклеточным и секретируемым белкам (exortome), обнаружили в сыворотках пациентов с COVID-19 аутоантитела, реагирующие с широким спектром белков, обладающих иммуномодулирующей активностью (цитокины, хемокины, компоненты комплемента), и мембранных белков различных клеток. По данным авторов, эти антитела обладают способностью нарушать функцию клеток иммунной системы и ослаблять контроль вирусной инфекции за счет ингибции иммунорецепторной сигнализации и нарушения композиции периферических иммунных клеток. Примечательно, что синтез аутоантител, распознающих «тканевые» антигены, чаще имел место у пациентов с тяжелым COVID-19. Примечательно, что мышинный «суррогат» этих аутоантител индуцировал тяжелую патологию у мышей, инфицированных SARS-CoV-2. В другом исследовании S. Maier и соавт. [127] с помощью комбинации методов (проточная цитофлюориметрия, функциональные тесты и аналитический протеомный анализ) обнаружили в сыворотках пациентов с критическим COVID-19 высокоаффинные комплемент-активирующие аутоантела изотипа IgM (реже – IgG и IgA), реагирующие с аутоантигенами (236 аутоантигенов-кандидатов) мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток легких, синтез которых ассоциировался с увеличением концентрации ИЛ-6. Совсем недавно S.E. Chanf и соавт. [128] с использованием специально разработанных белковых микрочипов, исследовали в сыворотках пациентов с критическим COVID-19 аутоантитела, реагирующие с ядерными антигенами, характерными для ИВРЗ, антитела к цитокинам и антивирусные антитела. В целом аутоантитела с различной специфичностью обнаружены более чем у 50% пациентов с COVID-19 (у 25% выявлялись АЯА, чаще характерные для ПМ/ДМ и ССД), в контрольной группе – менее чем у 15%. Интересно, что гиперпродукция аутоантител ассоциировалась с синтезом антител к структурным белкам SARS-CoV-2 (S1, S2, N, N), а также NSP1 (SARS-CoV-2 nonstructural protein 1) и метилтрансферазе. Эти данные привлекают внимание к важному механизму аутоиммунитета при COVID-19, связанному с феноменом «молекулярной мимикрии» между белками вируса и организма человека. Последствием «молекулярной мимикрии» может быть перекрестное взаимодействие антител к вирусным эпитопам SARS-CoV-2 и «аутоантигенным» детерминантам клеток пациентов с COVID-19. Предполагается, что в некоторых случаях иммунный ответ против SARS-CoV-2 (при заражении вирусом или вакцинации против вирусной инфекции) может способствовать развитию воспаления и аутоиммунной патологии

у пациентов с COVID-19 (антителозависимое усиление инфекции) [129–131]. С другой стороны, перекрестная реактивность аутоантител с SARS-CoV-2 или интерференция с ревматоидными факторами может быть причиной «ложноположительных» результатов при определении анти-SARS-CoV-2 с целью диагностики перенесенной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [132].

В отношении расшифровки характера взаимосвязи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием аутоиммунной патологии особый интерес представляет изучение нарушений регуляции синтеза ИФН типа I, участвующих в иммунопатогенезе как COVID-19 [133], так и ИВРЗ [134], в первую очередь СКВ [135, 136]. Напомним, что СКВ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра (и цитоплазмы), ведущих к иммуновоспалительному повреждению внутренних органов [137]. ИФН типа I представляет собой группу цитокинов (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- κ , ИФН- ϵ , ИФН- ω), которые, с одной стороны, подавляют репликацию вирусов и координируют врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответ, а с другой – участвуют в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления [134]. Примечательно, что если при СКВ наблюдается увеличение сывороточной концентрации ИФН- α и гиперэкспрессия ИФН типа I-зависимых генов [136], то при тяжелом COVID-19 – ослабление синтеза ИФН типа I, ассоциирующееся с замедлением клиренса SARS-CoV-2 и гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) [138, 139]. У некоторых пациентов с тяжелым COVID-19 выявляются аутосомально-рецессивные дефекты нескольких генов с «потерей функции» (loss-of-function), участвующих в TLR3/7-зависимой сигнализации ИФН типа I (*TLR3*, *UNV93B1*, *TICAM1/TRIF*, *TBK1*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2*) [140]. Напротив, при СКВ (в первую очередь моногенной) генетические дефекты ИФН типа I характеризуются мутациями с «приобретением функции» (gain-of-function) [141]. Кроме того, в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19, не имеющих мутаций генов ИФН типа I, выявляются нейтрализующие анти-ИФН- α 2 и анти-ИФН- ω (10%), иногда в период, предшествующий развитию COVID-19 [142]. Таким образом, у пациентов с тяжелым COVID-19 выявляются по крайней мере два независимых типа дисфункции ИФН типа I: генетически детерминированный и аутоиммунный. Примечательно, что у четверти пациентов с СКВ (обычно с низкой активностью) также выявляются анти-ИФН- α 2 и анти-ИФН- ω [143, 144]. Приводят ли разнонаправленные (генетически детерминированные и аутоантительные) нарушения в регуляции ИФН типа I у пациентов с СКВ к увеличению или снижению «чувствительности» к инфекции SARS-CoV-2, не известно. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СКВ имеет место более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. Однако это может быть связано не только с «дисрегуляцией» ИФН типа I, но и с эффектами иммуносупрессивной терапии, поражением внутренних органов и коморбидностью [145]. Совсем недавно было обнаружено, что у пациентов СКВ, заболевших тяжелым COVID-19, еще до начала заболевания выявляются нейтрализующие анти-ИФН- α [146]. Изучение ИФН типа I представляет особый интерес в связи с разработкой и регистрацией

для лечения СКВ моноклональных антител к ИФН- α (анифролумаб) [147].

Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-CoV-2 и аутоиммунными нарушениями, получены в процессе «углубленного» (deep) иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19 [148]. Оказалось, что у пациентов с тяжелым COVID-19 наблюдается увеличение антитело-продуцирующих клеток (АПК), высокий уровень нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 в сочетании с активацией экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, который, как было показано в предыдущих исследованиях, характерен для пациентов с тяжелым течением СКВ [149]. Напомним, что ЭФ путь В-клеточного иммунного ответа развивается в ранней фазе вирусных и бактериальных инфекций вне ростковых центров (РЦ) лимфоидных фолликулов, ассоциируется с синтезом антител с низкой частотой соматических гипермутаций (один из молекулярных механизмов, обеспечивающих разнообразие антител) и формированием менее «сильной» иммунологической памяти, чем РЦ тип иммунного ответа [150]. Как при COVID-19, так и при СКВ в роли АПК выступают CD11c⁺ – «активированные наивные» дендритные клетки, характеризующиеся «двойной негативностью» и отсутствием экспрессии IgD, CB27, CXCR5 и CD21. У пациентов с COVID-19 обнаружение этих клеток ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации «воспалительных» биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), хемокин IP-10 (interferon gamma-induced protein 10, CXCL10) и ИЛ-6. Нарушение баланса между ЭФ- и РЦ-путями В-клеточного иммунного ответа, проявляющегося истощением РЦ В-клеток и Т-фолликулярных (ф) хелперных (х) клеток у пациентов, погибших от COVID-19, отмечено другими авторами [151]. Остается неясным, является ли ЭФ путь В-клеточного иммунного ответа причиной или следствием тяжелого течения COVID-19 и СКВ и каково его участие в иммунопатологии этих заболеваний. Ранее было показано, что у мышей со спонтанно развивающимся волчаночно-подобным заболеванием имеет место дефицит синтеза ИЛ-6, что приводит к активации TLR7-опосредованного ЭФ пути В-клеточного иммунного ответа, синтезу анти-La/SS-B и прогрессированию аутоиммунной патологии [152]. Дополнительный механизм, ведущий к дисбалансу ЭФ и РЦ путей В-клеточного иммунного ответа может быть связан с синтезом ИЛ-10, который обладает способностью ингибировать Тfh-клетки, «запускающие» РЦ В-клеточный иммунный ответ [153,154]. При СКВ увеличение концентрации ИЛ-10 коррелирует с активностью СКВ и гиперпродукцией анти-дсДНК [155], а при COVID-19 – с тяжестью заболевания и, как полагают, связано с активацией миелоидных клеток и ИЛ-10-синтезирующих Тх-клеток [156]. Примечательно, что при СКВ обнаружено увеличение содержания ЭФ CCR6⁺В-клеток, синтезирующих ИЛ-10, коррелирующее с синтезом «патогенной» популяции анти-дсДНК [157]. Предполагается, что при COVID-19 гиперпродукция ИЛ-10 может иметь патогенетическое значение, связанное не с «канонической» «антивоспалительной» (характерной для ранней фазы инфекции SARS-CoV-2), а с «провоспалительной» активностью этого цитокина, способствуя синтезу «провоспалительных» цитокинов, активации эффекторных ИФН- γ +CD8⁺ Т-клеток и истощению эффекторных PD-1+TIM3+LAG3+CD8⁺ Т-клеток [153]. Интересно,

что при СКВ увеличение концентрации вирусного ИЛ-10 (продукт BCRF1 гена вируса Эпштейна – Барр) коррелирует с гиперпродукцией «провоспалительных» медиаторов: MIP-1 α (macrophage inflammatory proteins), MIP-1 β , TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), ИЛ-17А, ИЛ-21, ИФН- γ , ИЛ-1 β , MCP3 (human monocyte chemotactic protein 3) и обнаружением анти-Ro/SS-A [158]. Таким образом, гиперпродукция ИЛ-10 может ассоциироваться как с «антивоспалительными», так и с «провоспалительными» эффектами на разных стадиях как СКВ [159], так и COVID-19 [157] или характеризовать различные фенотипы этих заболеваний. Следует также подчеркнуть, что у представителей афроамериканской популяции наблюдается более тяжелое течение как COVID-19, так и СКВ, что связывают в том числе с «нагрузкой» факторами генетического риска, приводящими к усилению сигнализации TLR7, TLR9, IFR5 (interferon regulatory factor 5), активации фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor- κ B) и гиперпродукции цитокиновых «активаторов» гуморального иммунитета, таких как BAFF (B cell activator factor), APRIL (A proliferation-inducing ligand), ИЛ-21, ИЛ-10. Примечательно, что все эти медиаторы стимулируют ЭФ путь активации В-клеток. В этом контексте представляют интерес данные о том, что ЭФ путь В-клеточного иммунного ответа у афроамериканцев, страдающих СКВ, ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации анти-Sm и анти-РНП [150], а у пациентов с COVID-19 – с синтезом АЯА, в первую очередь анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B. Интересно, что обнаружение анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B особенно характерно для США, при котором (как и при СКВ) преобладает ЭФ путь В-клеточного иммунного ответа. Эти данные могут указывать на существование общих факторов генетической предрасположенности как к тяжелому течению COVID-19, так и к ИВРЗ и свидетельствовать об определенной схожести механизмов иммунопатологии этих заболеваний [135, 160].

Учитывая важную роль АПФ2 как рецептора для SARS-CoV-2, определенный интерес представляют данные об обнаружении при ССД аутоантител, распознающих рецептор Анг типа I, а также рецепторы эндотелина типа IA [161–163]. По данным экспериментальных исследований, эти антитела обладают способностью индуцировать развитие ИЗЛ и облитерирующей васкулопатии, синтез трансформирующего фактора роста (ТФР)- β , «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-8) и реактивных кислородных радикалов [161, 164]. Выявление этих антител в сыворотках пациентов с ССД ассоциируется с легочной артериальной гипертензией и ишемическими дигитальными язвами. Высказано предположение, что SARS-CoV-2, связываясь с АПФ2, может индуцировать синтез антител, которые, образуя иммунные комплексы, вызывают развитие васкулита при COVID-19 [165]. Примечательно, что IgM анти-АПФ2, с одной стороны, обнаружены у трети пациентов с тяжелым COVID-19, а с другой – у пациентов с анти-MDA5-синдромом [166].

Наконец, предварительные результаты свидетельствуют об участии аутоиммунных механизмов в развитии MIS-C [167]. С использованием HuProt Array (CDI Laboratories, Inc.) [168] у пациентов с MIS-C была исследована IgG и IgA «аутоантительная» реактивность против 21 000 конформационно интактных пептидов человека. Идентифицировано 189 пептидных детерминант, реагирующих с IgG-антителами и 108 – реагирующих

с IgA-антителами. Среди них обнаружены ранее охарактеризованные при ИВРЗ аутоантитела (анти-SS-B/La и анти-Jo-1), а в клетках различных органов, вовлеченных в патологический процесс при MIS-C, – ранее не известные «аутоантигенные мишени»: ЭК – P2RX4 (пуринопорецептор для АТФ), ECE1 (endothelin converting enzyme 1), MMP14 (matrix metalloproteinase 14); миокард и ЖКТ – MUC15 (mucin 15), TSPAN13 (tetraspanin 13), SH3BP1 (SH3 domain binding protein 1); иммунные клетки – CD244 (cluster of differentiation 244), экспрессирующийся на ЕК-клетках, IL-1A (interleukin 1 alpha), IFNGR2 (interferon gamma receptor 2), IL-6R (interleukin 6 receptor) и LAMP1 (lysosomal-associated membrane protein 1). Клиническое и патогенетическое значение этих аутоантител требует дальнейших исследований.

Перспективы фармакотерапии

В настоящее время, несмотря на огромное число открытых и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (4542 исследования, зарегистрированные на январь 2021 года) [169], тактика ведения пациентов с COVID-19 носит эмпирический характер и нуждается в дальнейшем совершенствовании. Очевидно, что основное направление фармакотерапии COVID-19 (как и других вирусных инфекций) связано с реализацией «превентивной» стратегии (вакцинация) и применением противовирусных препаратов с доказанной эффективностью. Что касается фармакотерапии «гипервоспаления» и связанного с ним «тромбовоспаления», необходимо подчеркнуть, что в медицине, в том числе в ревматологии, уже давно с успехом адаптирована стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat To Target), суть которой заключается в ранней («окно возможности – window of opportunity») агрессивной терапии наиболее эффективными препаратами для достижения ремиссии заболевания [170]. Мы полагаем, что, несмотря на существование принципиальных отличий ИВРЗ (в первую очередь речь идет о ревматоидном артрите как модели), для которых характерно относительно медленное прогрессирование заболеваний, от «гипервоспаления» при COVID-19, характеризующегося в ряде случаев стремительно развивающейся потенциально летальной патологией легких и других внутренних органов, некоторые положения этой концепции приемлемы для COVID-19, по крайней мере гипотетически. Можно предположить, что при COVID-19 эта стратегия может быть реализована в «короткий» (?) промежуток времени (фаза амплификации) между завершением фазы вирусемии, когда «цитопатическое» действие вируса определяет формирование раннего («защитного», но не всегда эффективного) противовирусного иммунного ответа, и трансформацией у некоторых пациентов в «гипериммунную» фазу, прогрессирующую в направлении COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома («цитокиновый шторм») [171]. При этом «идеальными» для лечения пациентов с COVID-19, имеющих риск развития «гипервоспаления», могут быть препараты, обладающие как противовирусным, так и иммуномодулирующим действием [48, 172], или рациональная комбинированная терапия. В контексте совершенствования иммуномодулирующей персонализированной терапии, основанной на концепции «таксономии» «цитокинзависимых» заболеваний [9, 173], в настоящее время продолжают интенсивные

исследования, направленные на поиск ведущих молекулярных и терапевтических «мишеней» как при ИВРЗ, так и COVID-19.

Гидроксихлорохин

Уже с начала пандемии COVID-19 возник интерес к хлорохину и гидроксихлорохину (ГХ), синтетическим производным хинина (4-аминохинолиновые препараты), которые применяются в медицине более 70 лет – для лечения вначале малярии, а затем и широкого круга ИВРЗ [174, 175]. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты 4-аминохинолинов связаны с подавлением экспрессии молекул класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), презентации антигенов, иммунной активации, синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- γ), TLR-зависимых сигнальных путей активации моноцитов/макрофагов, в том числе cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) – STING (stimulator of interferon genes), регулирующих транскрипцию генов ИФН типа I [176]. Как уже отмечалось, именно эти механизмы участвуют в иммунопатогенезе как ИВРЗ, так и COVID-19. Кроме того, продемонстрирована способность 4-аминохинолинов подавлять развитие грибковой и вирусной инфекции, в том числе широкого спектра РНК-содержащих вирусов, включая SARS-CoV-2 [177]. Все это вместе взятое послужило основанием для «репозиционирования» 4-аминохинолинов для профилактики и лечения COVID-19. Хотя метаанализы материалов РКИ (как правило, низкого качества) не подтвердили эффективность (снижение летальности) ГХ у пациентов с тяжелым COVID-19 [178, 179], по данным метаанализа других исследований, превентивное применение ГХ у пациентов с легким/умеренным COVID-19, не нуждающихся в госпитализации, ассоциировалось со снижением риска госпитализации и даже летальности [180]. Привлекают внимание перспективы применения ГХ у пациентов с COVID-19 с аутоиммунными нарушениями. Например, на экспериментальной модели АФС получены данные об «антикоагулянтном» действии ГХ [181, 182] и нормализации антикоагулянтных свойств ЭК [183, 184]. В клинических исследованиях продемонстрированы «антитромботические» эффекты ГХ и снижение концентрации аФЛ у пациентов с первичным АФС [185–189]. Учитывая благоприятные «плейотропные» эффекты ГХ (антитромботический, гипогликемический, гипополипидемический), приводящие к снижению риска необратимого повреждения внутренних органов [190], лечение этим препаратом показано всем пациентам СКВ фактически пожизненно [191]. Все вместе это дает основание предположить, что при COVID-19 применение ГХ может быть показано в первую очередь пациентам, у которых имеются клиничко-лабораторные проявления коагулопатии, аутоиммунные нарушения (особенно увеличение концентрации аФЛ) и коморбидная патология (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.) [192]. Однако в процессе лечения ГХ необходимо тщательно мониторировать НЛР, в первую очередь нарушения ритма и проводимости сердца (удлинение интервала QT) [193].

Глюкокортикоиды

В настоящее время ГК фактически являются первыми (и единственными) препаратами, официально рекомендованными для лечения тяжелого/критического COVID-19 [194, 195]. Однако в начале пандемии ВОЗ (Всемирная

организация здравоохранения) не поддерживала применение ГК из-за противоречивых результатов (увеличение летальности) применения ГК при некоторых вирусных инфекциях и сепсисе [196, 197]. В ревматологии накоплен огромный опыт применения ГК, в том числе и для лечения «критических» жизнеугрожающих осложнений ИВРЗ [198, 199]. Это определяется их мощными геномными и негеномными клеточноспецифическими механизмами действия, проявляющимися чрезвычайно широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [200]. ГК, ингибируя факторы транскрипции NF-κB (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) и других, подавляют синтез широкого спектра «провоспалительных» цитокинов (ИЛ-1α/β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН-γ, ФНО-α, ГМ-КСФ), которые (как уже отмечалось) участвуют в развитии «гипервоспаления» при COVID-19 и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. В недавних исследованиях было показано, что ГК оказывают специфические эффекты на более чем 9000 генов, составляющих около 17% транскриптома человека [201]. У пациентов с COVID-19 при анализе бронхоальвеолярного лаважа отмечена негативная корреляция между экспрессией глюкокортикоидных рецепторов (ГКР-NR3C1) α, нейтрофильной инфильтрацией легких, NETSs, ИЛ-6 и тяжестью легочной патологии [202]. Учитывая развитие эндотелиопатии у пациентов с COVID-19, предполагается, что положительный эффект ГК может быть первой очередь связан с блокированием эндотелиальной экспрессии ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, VEGF, эндотелина-1, аргиназы 2 и циклооксигеназы 2 [203]. Следует иметь в виду, что применение ГК лимитируется развитием НЛР, в первую очередь при использовании ГК в высоких дозах и в течение длительного времени [204].

Особенно убедительные результаты получены в процессе широкомасштабного (mega-trial) исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapy), впервые продемонстрировавшего умеренное (около 3%), но статистически значимое снижение летальности (через 28 дней) у пациентов с COVID-19 на фоне лечения дексаметазоном (ДЕКС), который назначали в дозе 6 мг/день в течение 10 дней, по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию ($n=4321$) [205]. Летальность в сравниваемых группах составила 22,9% и 25,7% ($p<0,001$; RR=0,83; 95% ДИ: 0,75–0,93). При этом эффективность ДЕКС была наиболее заметна у пациентов, находившихся на ИВЛ (28% против 40%; $p=0,0003$) и нуждающихся в кислородной терапии (20% против 25%; $p=0,0021$). У пациентов, не нуждающихся в кислородной поддержке, эффективности ДЕКС не отмечено (17,8% против 14%; $p=0,14$; RR=1,19; 95% ДИ: 0,75–1,55) и даже с тенденцией к увеличению летальности в группе, получавшей ДЕКС. Согласно материалам субанализа этого исследования, снижение летальности на фоне лечения ДЕКС отмечено у пациентов моложе 70 лет (10,9% против 16,5%; ОШ=0,64; 95% ДИ: 0,52–0,78) ($p=0,03$), в то время как у пациентов в возрастном диапазоне от 70 до 80 лет (31,3% против 30,5%; ОШ=0,79; 95% ДИ: 0,70–0,91) и старше 80 лет (37,2% против 40,8%; ОШ=0,88; 95% ДИ: 0,74–1,05) различий в частоте летальных исходов не отмечено. Эффективность ДЕКС не зависела от пола пациентов ($p=0,29$), хотя у мужчин снижение летальности было более заметным (23,3% против 27,4%; ОШ=0,79;

95% ДИ: 0,70–0,91), чем у женщин (18,5% против 19,8%; ОШ=0,90; 95% ДИ: 0,74–1,10). Принципиально большое значение имеют данные о том, что летальность пациентов статистически значимо ассоциировалась с длительностью симптомов до начала терапии ДЕКС ($p<0,001$). Так, у пациентов, которым терапия ДЕКС была инициирована через 7 дней и более, летальность составила 17,0% (против 23,2% в контроле; ОШ=0,68; 95% ДИ: 0,58–0,80), а при более раннем назначении терапии (<7 дней) – 27,5% и 36,5% соответственно (ОШ=1,01; 95% ДИ: 0,87–1,17). Эффективность ГК (ДЕКС, метилпреднизолон) в отношении снижения летальности при COVID-19 подтверждена в серии систематических обзоров и метаанализе REACT (WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) [206], включавшем 5 основных (RECOVERY, REMAR-CAP, Codex, CAPE COVID) [207–210] и 3 дополнительных РКИ, а позднее – в метаанализах других исследований, в которые вошли более 200 000 пациентов [211–213]. Согласно рекомендациям, у пациентов COVID-19 следует применять короткий курс ГК (не более 10 дней) [214] в умеренных дозах, а у пациентов с MIS-C – пульс-терапию ГК [215].

В то же время ряд практических аспектов терапии ГК у пациентов с COVID-19 требуют дальнейшего изучения [216]. В недавних исследованиях (не вошедших в метаанализы) было показано, что ГК не влияют или даже увеличивают риск летальности у пациентов с COVID-19 [217–222]. Неясны оптимальные сроки назначения, тип препаратов, доза, длительность терапии ГК. В раннюю фазу вирусной инфекции ГК могут подавлять противовирусный иммунный ответ [219], усиливать репликацию вирусов, оказывать цитопатический эффект на эпителиальные альвеолярные клетки [223]. В одном из недавних исследований показано, что лечение ГК приводит к замедлению клиренса РНК SARS-CoV-1 и ассоциируется с 28-дневной летальностью в большей степени у пациентов, получавших высокие дозы ГК (>200 мг в день), при раннем назначении терапии (≤3 дней от начала болезни), но не связано с длительностью терапии [217]. По данным другого исследования, снижение летальности и потребности в ИВЛ на фоне ГК особенно выражено в группе пациентов с COVID-19 с увеличением концентрации С-реактивного белка более 200 мг/мл (ОР=0,23; 95% ДИ: 0,08–0,70). Напротив, при концентрации СРБ <100 мг/мл отмечено увеличение риска неблагоприятных исходов (ОР=2,64; 95% ДИ: 1,39–5,05) [224]. Кроме того, несмотря на отсутствие четких данных о связи между лечением ГК и риском развития тромботических нарушений у пациентов, страдающих COVID-19, необходимо принимать во внимание способность ГК индуцировать гиперкоагуляцию [225] и увеличивать риск венозных тромбозов [226], хотя имеются данные об определенных антикоагулянтных эффектах ГК, обусловленных подавлением тромбовоспаления [227, 228]. С особой осторожностью следует назначать ГК пациентам с COVID-19, страдающим сахарным диабетом [229]. Предполагается, что более длительная терапия ГК может быть потенциально показана пациентам со стойким поражением легких для снижения риска развития фиброза [230], а также с целью контроля депрессии, посттравматических стрессорных расстройств и недостаточности надпочечников, которые могут развиваться у пациентов с «длительным» COVID-19 [231, 232]. Хотя неконтролируемая терапия ГК при ИВРЗ является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов, заболевших COVID-19

[53, 54, 233, 234], хотя при анализе данных о «вреде» ГК необходимо принимать во внимание возможность систематической ошибки (channeling bias), связанной с тем, что длительная терапия ГК обычно проводится пациентам с тяжелым течением заболевания, которое плохо контролируется другими противовоспалительными препаратами. В то же время, по данным недавних эпидемиологических исследований, даже однократный прием ГК может приводить к увеличению риска осложнений (IR на 1000 пациентов-год), включая желудочные кровотечения (IR=27,1), сепсис (IR=1,5), сердечную недостаточность (IR=2,37) в течение последующих 5–30 дней [235].

Ингибиторы ИЛ-6

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИВРЗ [19, 20] и COVID-19 [21, 236], большое значение придается ИЛ-6. Ингибция ИЛ-6 с использованием мАТ к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаб (ТЦЗ), сарилумаб (САР)) или ИЛ-6 (олокизумаб), рассматривается как одно из важнейших направлений фармакотерапии COVID-19-ассоциированного «гипервоспалительного» синдрома [21, 22]. Фактически ТЦЗ был первым ГИБП, который был с успехом применен для лечения пациентов с COVID-19, по аналогии с высокой эффективностью ТЦЗ у пациентов с синдромом «высвобождения цитокинов», возникающим на фоне САР-Т-клеточной терапии [237].

По данным многочисленных открытых (проспективных и ретроспективных) исследований [21] и их метаанализов [238–240], применение ТЦЗ ассоциировалось с тенденцией к улучшению функции легких, снижением потребности в ИВЛ и летальности у пациентов с тяжелым COVID-19. Однако при изучении эффективности ТЦЗ в РКИ и их метаанализе [241]

были получены противоречивые результаты (табл. 4). Отрицательные результаты были получены и в многоцентровом РКИ (II/III фазы) САР, в которое были включены 400 пациентов с COVID-19, находившихся в тяжелом или критическом состоянии (потребность в ИВЛ, высокоскоростной назальный поток и/или госпитализация в ОИТ) [250]. Промежуточный анализ не выявил статистически значимых различий в эффективности терапии САР в дозе 400 мг в/в ($n=145$) по сравнению с контролем ($n=77$) в отношении всех анализируемых «конечных точек»: летальности (23% против 27%), потребности в продолжении вентиляции легких (23% против 27%), клинического улучшения (59% против 41%), прекращения процедур высокоскоростного назального потока (58% против 41%), выписки из стационара (53% против 41%). Исключением было более выраженное снижение концентрации СРБ в группе САР (на 79%) в сравнении с контролем (на 21%).

Эти данные послужили основанием для пересмотра концепции о ведущей роли ИЛ-6 в развитии «гипервоспаления» при COVID-19. Во-первых, у большинства у пациентов с «тяжелым» COVID-19 концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови существенно ниже, чем при ОРДС, развивающемся на фоне других вирусных инфекций [37, 38], а в сыворотках пациентов с синдромом «высвобождения цитокинов» как осложнением САР-Т-клеточной терапии уровень ИЛ-6 в 500–1000 раз выше, чем при COVID-19-ассоциированном гипервоспалительном синдроме [251]. Увеличение концентрации ИЛ-6 часто наблюдается у пациентов с ИВРЗ в отсутствие поражения легких и других клинических проявлений, характерных для синдрома «цитокинового шторма» [252–254]. Введение высоких доз (до 20 мкг/мл) рекомбинантного человеческого ИЛ-6 пациентам с онкологической патологией

Таблица 4. Эффективность ингибиторов ИЛ-6 при COVID-19 по данным контролируемых исследований

Исследование	Тип	Общее число пациентов (число пациентов, принимающих препарат)	Форма COVID-19	Доза препарата	Основные результаты (28–30 дней)
Salvarani С. и соавт. [242] (RCT-TCZ-COVID-19)	РКИ	126 (ТЦЗ – 60)	Тяжелая	ТЦЗ 8 мг/кг × 2 (через 12 ч)	Летальность: ТЦЗ – 3,3%, контроль – 1,6% (RR=2,10; 95% ДИ: 0,2–22,6)
Hermine O. и соавт. [243] (CORIMUNO-TOCI-1)	РКИ	131 (ТЦЗ – 63)	Тяжелая	ТЦЗ 8 мг/кг × 1, возможна вторая доза через 3 дня	Летальность: ТЦЗ – 11,1%, контроль – 11,9%; ARD 0,3% (95% ДИ: 7,6–8,2)
Stone J. и соавт. [244] (BACC Bay Tocilizumab Trial)	РКИ	243 (ТЦЗ – 161)	Умеренная	ТЦЗ 8 мг/кг × 1	Летальность или потребность в ИВЛ: ТЦЗ – 15,9%, контроль – 15,9%
Rosas I. и соавт. [245] (COVACTA)	РКИ	450 (ТЦЗ – 225)	Тяжелая/Критическая	ТЦЗ 8 мг/кг × 1, возможна вторая доза	Летальность: ТЦЗ – 19,7%, контроль – 19,4%; ARD 0,3% (95% ДИ: 7,6–8,2)
Salama С. и соавт. [246] (EMPACTA)	РКИ	389 (ТЦЗ – 249)	Тяжелая	ТЦЗ 8 мг/кг × 1, возможна вторая доза	Летальность или потребность в ИВЛ: ТЦЗ – 12%, контроль – 19,3% ($p=0,04$) Летальность: ТЦЗ – 26%, контроль – 11%
Gordon A.C. и соавт. [247] (REMAR-CAP)	Открытое (adaptive platform)	804 (ТЦЗ – 353, САР – 48)	Тяжелая	ТЦЗ 8 мг/кг × 1, возможна вторая доза САР 400 мг (в/в)	Летальность: ТЦЗ – 28%, САР – 22,2%, контроль – 35,8%
Veiga V.C. и соавт. [248]	Рандомизированное, открытое	129 (ТЦЗ – 65)	Тяжелая	ТЦЗ 8 мг/кг × 1	Летальность (15 дней): ТЦЗ – 15%, контроль – 3% ИВЛ + летальность (15 дней): ТЦЗ – 28%, контроль – 20% ($p=0,32$)
RECOVERY [249]	Открытое (adaptive platform)	414 (ТЦЗ – 569)	Тяжелая/критическая	ТЦЗ 8 мг/кг × 1	Летальность (28 дней): ТЦЗ – 29%, контроль – 33% ($p=0,007$) Выписка из стационара (28 дней): ТЦЗ – 54%, контроль – 47% ($p<0,0001$) ИВЛ + летальность: ТЦЗ 33%, контроль – 38% ($p=0,0005$)

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; REMAR-CAP – Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia; EMPACTA – Evaluating Minority Patients with Actemra; BACC – The Boston Area CCOVID-19 Consortium.

не приводит к развитию поражения легких или мультиорганной недостаточности, несмотря очень высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке (>4000 пг/мл) [255]. Это дало основание предположить, что COVID-19-пневмония связана в большей степени с вирус-индуцированным воспалением легких, чем с системным «гипериммунным» ответом, индуцированным ИЛ-6. Во-вторых, имеются данные об антивирусном и антимикробных эффектах ИЛ-6 [256], что соответствует материалам исследований, свидетельствующих об увеличении риска инфекционных осложнений на фоне лечения ревматоидного артрита ингибиторами ИЛ-6Р [257]. По данным метаанализа, у пациентов с COVID-19 применение ТЦЗ ассоциируется с увеличением риска бактериальных инфекций [258].

В то же время материалы значительного числа исследований свидетельствуют об участии ИЛ-6 в иммунопатогенезе COVID-19, по крайней мере при определенном субтипе (или стадии) болезни. Рассмотрим некоторые из них. У пациентов с тяжелым COVID-19 снижение цитотоксического потенциала (экспрессия перфорина и гранзима) естественных киллерных (ЕК-клеток), участвующих в противовирусном иммунитете, коррелирует с увеличением концентрации ИЛ-6 и нормализуется на фоне лечения ТЦЗ [259]. Увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6 (а также СРБ) ассоциируется с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [260, 261]. При анализе генетических вариантов ИЛ6Р (одноцепочечных нуклеотидных полиморфизмов) установлено, что носительство некоторых из них (rs2228145 и др.) ассоциируется со снижением концентрации ИЛ-6, растворимых ИЛ-6Р, СРБ и фибриногена, что в определенной степени «моделирует» динамику лабораторных показателей на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6Р [262]. Примечательно, что носительство этих полиморфизмов приводит к снижению риска развития РА, при котором эффективность ингибиторов ИЛ-6Р является строго доказанной [17, 18], и, что особенно важно, к снижению риска заболеваемости и госпитализации пациентов с COVID-19 [262–264].

Совсем недавно были представлены предварительные результаты исследования REMAR-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) [265], в котором оценивалась эффективность ТЦЗ и САР у пациентов с тяжелым COVID-19 (пребывание в ОИТ и потребность неинвазивной или инвазивной ИВЛ) [247]. В отличие от предыдущих РКИ, подавляющее большинство пациентов, вошедших в это исследование, получали терапию ГК и находились в тяжелой/критической стадии COVID-19. В группе пациентов, которым были назначены ингибиторы ИЛ-6Р (в течение 24 часов от начала терапии кислородом), отмечено статистически значимое снижение больничной летальности (28% в группе ТЦЗ, 22,2% в группе САР, 35,8% в контроле). Еще более убедительные данные об эффективности ТЦЗ получены в исследовании RECOVERY, в которое были включены пациенты с выраженной гипоксией (инвазивная и неинвазивная ИВЛ) и гипервоспалением (СРБ ≥ 75 мг/л), находившихся на терапии ДЕКСа. Эти данные позволяют предположить, что лечение ингибиторами ИЛ-6Р более эффективно у пациентов в ранний период критической стадии COVID-19, недостаточно контролируемой терапией ГК. Положительный эффект комбинированной терапии ГК и ингибиторами ИЛ-6Р был отмечен в серии открытых исследований

[265–274] и их метаанализе [275]. Кроме того, материалы нескольких наблюдательных исследований свидетельствуют об эффективности ТЦЗ в ранний период COVID-19 [276–279]. Например, по данным исследования STOP-COVID [276], лечение ТЦЗ ассоциировалось со снижением летальности только у пациентов, у которых промежуток времени между развитием симптомов и поступлением в ОИТ составлял не более 3 дней, в то время как в большинстве РКИ вошли пациенты с длительностью симптомов до назначения ТЦЗ ≥ 8 дней [242–245, 248].

Большое число исследований посвящено эффективности терапии COVID-19 различными противовоспалительными и иммуномодулирующими препаратами (табл. 5).

В качестве перспективной «мишени» рассматривается ИЛ-1 β – ключевой патогенетический медиатор аутовоспалительных заболеваний человека [280, 281]. В серии открытых исследований продемонстрирована эффективность ингибиторов ИЛ-1 β (МАТ к ИЛ-1 β – канакинумаб) или ИЛ-1 α/β (рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1 – анакинра) у пациентов с COVID-19. Однако результаты РКИ CORIMUNO-ANA-1 ($n=153$) не подтвердили эффективность анакинры (200 мг 2 раз в день в течение 3 дней, затем 100 мг 2 раза на 4-й день и 100 мг 1 раз в день на 5-й день) у пациентов с умеренной/тяжелой формой COVID-19-пневмонии и ОРДС. Через 14 дней потребность в ИВЛ или летальность отмечена у 47% пациентов ($n=59$), получавших анакинру, и у 51% пациентов ($n=55$) группы контроля, а через 90 дней – у 27% и 27% пациентов соответственно. Полагают, что отрицательные результаты этого РКИ могут быть связаны с использованием относительно низкой дозы анакинры [285] и с исходно более высокой тяжестью COVID-19, чем в других исследованиях [285, 290]. Предварительные результаты РКИ CAN-COVID ($n=454$) не подтвердили эффективность терапии канакинумабом у пациентов с COVID-19 пневмонией и гипервоспалительным синдромом. В конечной временной точке (29 дней) 88,8% пациентов, получавших канакинумаб, и 85,5% пациентов контрольной группы нуждались в ИВЛ, а летальность в сравниваемых группах составила 4,9 и 7,2% соответственно [302].

Отрицательные результаты применения инновационных ингибиторов ИЛ-1 контрастируют с материалами РКИ COLCORONE, посвященного изучению эффективности колхицина (блокирует синтез ИЛ-1 и других воспалительных медиаторов за счет подавления активации инфламасом) [310], в которое были включены амбулаторные пациенты ($n=4488$) с COVID-19. В качестве первичной «конечной точки» исследования были потребность в госпитализации и летальность. На фоне лечения колхицином (0,5 мг 2 раза в день в течение 3 дней, затем 1 раз в день в течение последующих 30 дней) необходимость в госпитализации/летальность отмечена соответственно у 4,7 и 5,9% пациентов в группе контроля (ОШ=0,79; $p=0,08$), и у 4,6 и 6,0% пациентов с ПЦР-подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (ОШ=0,75; $p=0,04$). В целом на фоне лечения колхицином (по сравнению с контролем) отмечено снижение риска госпитализаций на 25% (ОШ=0,75), потребности в ИВЛ – на 50% (ОШ=0,50), летальности – на 44% (ОШ=0,56).

Важное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с применением ингибитора JAK 1/2 барицитиниба (БАРИ) – «таргетного»

Таблица 5. Перспективы противовоспалительной терапии COVID-19

Препараты	Механизм	Применение при COVID-19		Применение при ИВЗ
		Преимущества	Недостатки	
Глюкокортикоиды	Подавление воспаления и иммунного ответа [199–201] Стабилизация эндотелиального барьера [203]	Снижение летальности у пациентов, находящихся на ИВЛ [206]	Замедление клиренса SARS-CoV-2 [197, 215] НЛР [204, 230]	РА СЗСТ Другие ИВЗ
Аминоинолиновые препараты (хлорохин, гидроксихлорохин)	Умеренный противовоспалительный, иммуносупрессивный и антикоагулянтный эффекты [174] Другие положительные метаболические эффекты (см. текст)	Подавление репликации SARS-CoV-2 [177] Снижение риска госпитализации у пациентов с легким течением COVID-19 [180]	Эффективность в отношении снижения летальности при тяжелом COVID-19 не доказана [178, 179] НЛР [193]	РА СЗСТ Другие ИВЗ
Ингибиторы ИЛ-6	Подавление воспаления [19, 20]	Снижение летальности, по данным метаанализов неконтролируемых исследований [275]	Эффективность не подтверждена в РКИ [257] НЛР (риск инфекций и др.) [239]	РА ГКА ЮИА Синдром высвобождения цитокинов (CAR-T cell)
Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб)	Подавление воспаления [280, 281]	Снижение летальности Улучшение функции легких анакинра [282–296] канакинумаб [297–300]	По данным РКИ эффективность отсутствует анакинра [301] канакинумаб [302] НЛР (риск инфекций и др.) [302]	Аутовоспалительные заболевания [280, 281] РА (Анакинра) [304] Подагрический артрит [280, 281] Сепсис [305] Вторичный ГЛГ (Анакинра) [306, 307] САМ (Анакинра) [308] САМ (Канакинумаб) [309]
Колхицин	Подавление воспаления (инфламасома) [310, 311]	Снижение летальности Улучшение функции легких [312, 313]	Эффективность подтверждена в РКИ [314, 315] НЛР (диарея и др.) [316]	Семейная средиземноморская лихорадка Подагрический артрит Вирусный перикардит ИБС [310]
Ингибиторы янускиназа (барицитиниб, руксолитиниб)	Подавление воспаления [317–322] Подавление инфицирования клеток легких SARS-CoV-2 [319, 320]	Улучшение течения COVID-19 пневмонии барицитиниб [323–330] руксолитиниб [333] Эффективность при ГЛГ руксолитиниб [334–336]	Эффективность подтверждена в РКИ (в комбинации с ремдесивиром) [326] НЛР (риск инфекций и тромбозов?) [52, 335, 336]	РА ПСА ЯК Псориаз
Ингибиторы комплемента: – мАТ к С5а (экулизумаб) – низкомолекулярный ингибитор С3а (АМ1-101)	Подавление комплемент-зависимого воспаления [337]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [338–343]	Эффективность не подтверждена в РКИ НЛР (риск инфекций и др.) [344]	Атипичный ГУС Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Миастения Оптический нейромиелит
Ингибиторы ГМ-КСФ: – мАТ к ГМ-КСФ (марвалимумаб, лензилумаб)	Подавление воспаления [345–347]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [348–350]	Эффективность не подтверждена в РКИ НЛР (риск инфекций и др.) [351]	РА (фаза III) [351]
Внутривенный иммуноглобулин	Модуляция иммунного ответа [352, 353]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [354]	Эффективность не подтверждена в РКИ НЛР (острое поражение легких, тромбоз)	ИВРЗ (по незарегистрированным показаниям) [352]

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания; ГУС – гемолитико-уремический синдром; РА – ревматоидный артрит; ПСА – псориазический артрит; ЯК – язвенный колит; СКВ – системная красная волчанка; СВ – системные васкулиты; ССД – системная склеродермия; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГКА – гигантоклеточный артериит; САМ – синдром активации макрофагов; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; ИЛ – интерлейкин; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

противовоспалительного препарата, который в течение последних 5 лет продемонстрировал высокую эффективность при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях. Напомним, что БАРИ, ингибируя активность JAK 1/2, подавляет сигнализацию широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и ГМ-КСФ и др. [335], участвующих в развитии гипервоспалительного синдрома при COVID-19. Кроме того, БАРИ обладает способностью блокировать AP2-ассоциированную протеинкиназу, что предотвращает

заражение SARS-CoV-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [319, 320]. Данные исследования АСТТ-1 свидетельствуют о том, что комбинированная терапия БАРИ и ремдесивиром (нуклеотидный аналог с противовирусной активностью) обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления ($p=0,03$) и уменьшения летальности (28 дней) (5,1% против 7,7%) [326]. Эти результаты послужили основанием для ускоренной регистрации БАРИ в комбинации с ремдесивиром

для лечения пациентов с COVID-19, нуждающихся в неинвазивной кислородной поддержке [355].

Следует обратить внимание на то, что большинство препаратов, применяемых при лечении COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, за исключением ГК и, вероятно, БАРИ [356], в большей степени подавляют «воспалительный», чем «аутоиммунный» компонент патогенеза этой патологии. В связи с этим специального упоминания заслуживает анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб (РТМ) и его российский биоаналог Ацеллбия), которая рассматривается как эффективный метод лечения «аутоиммунных» ИВРЗ [357]. Данные об участии В-клеточных механизмов в иммунопатогенезе COVID-19 позволяют обсуждать применение анти-В-клеточных препаратов у пациентов с клиническими проявлениями (АФС, поражение легких, васкулит и др.), характерными для «аутоиммунных» ИВРЗ [359]. Однако, согласно предварительным результатам, у пациентов с ИВРЗ, получавших РТМ, наблюдается увеличение риска тяжелого течения COVID-19 [359].

Перспективы

Таким образом, вся совокупность полученных в настоящее время данных свидетельствует об очевидном прогрессе в расшифровке патогенетических механизмов и совершенствовании фармакотерапии COVID-19, но диктует необходимость обозначить круг проблем, которые заслуживают специальных исследований. К ним относятся следующие.

- Расшифровка механизмов и поиск биомаркеров гетерогенности COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [360, 361], затрудняющей персонализацию «таргетной» противовоспалительной терапии.
- Выбор оптимальных доз препаратов, сроков инициации и длительность противовоспалительной терапии.
- Изучение эффективности комбинированной (с противовирусными препаратами) и «эскалационной» (при недостаточной эффективности ГК и колхицина) терапии «таргетными» противовоспалительными препаратами и оптимизация антикоагулянтной терапии.
- Прогнозирование риска развития осложнений, связанных с бактериальной инфекцией.
- Эффективность и безопасность вакцинации против инфекции SARS-CoV-2 с учетом ослабления противовирусной иммунного ответа (иммуносупрессия, связанная с самим заболеванием или терапией) и возможности развития аутоиммунной патологии за счет «молекулярной мимикрии» белков SARS-CoV-2 и аутоантигенных детерминант организма человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123–132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
2. Osier F, Ting JPY, Fraser J, Lambrecht BN, Romano M, Gazzinelli RT, et al. The global response to the COVID-19 pandemic: how have immunology societies contributed? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):594–602. doi: 10.1038/s41577-020-00428-4

При планировании фармакотерапевтических исследований необходимо принимать во внимание существование не только «гипервоспалительного» («цитокиновый шторм»), но и «гиповоспалительного» («цитокиновый брыз») [362] субтипов COVID-19 и ОРДС [363, 364]. Недостаточная эффективность «таргетной» противовоспалительной терапии, направленной на блокаду доминантного «провоспалительного» цитокина (например, ИЛ-6 или ИЛ-1), может быть связана с тем, что в развитии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома принимают участие множество цитокинов, амплифицирующих эффекты друг друга [25, 365]. Например, при анализе 48 цитокинов и хемокинов в сыворотках пациентов с COVID-19 выявлено увеличение концентрации 38 из них, причем высокий уровень 15 (М-КСФ, ИЛ-10, ИФН-2α, ИЛ-17, ИЛ-4, IP-10, ИЛ-7, ИЛ-1 рецепторный антагонист, Г-КСФ, ИЛ-12, ИФН-γ, ИЛ-2, hepatocyte growth factor, platelet-derived growth factor), а также ИЛ-6 ассоциировался с тяжестью поражения легких (счет Murray) [366]. Поэтому неудивительно, что препараты с «мульти-таргетной» противовоспалительной активностью, такие как ГК и колхицин (или комбинированная терапия этими препаратами и ГИБП), могут обладать более высокой эффективностью по сравнению с терапией «монотаргетными» ГИБП. К недостаткам терапии МАТ к цитокинам следует отнести их длительный период полужизни (2–3 недели), что потенциально может способствовать развитию отсроченной иммуносупрессии, увеличивающей риск вентилятор-ассоциированной пневмонии низкопатогенными бактериями.

В заключение необходимо подчеркнуть, что пандемия COVID-19 привлекла внимание к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и за короткое время аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся изучения механизмов иммунопатогенеза и лечения ИВРЗ. Можно надеяться, что усилия ученых и врачей всего мира не только позволят улучшить прогноз при COVID-19 и получить новые знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с которыми человечество может столкнуться в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространенных ИВРЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

6. Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):293–294. doi: 10.1038/s41584-020-0418-0
7. Yazdany J. COVID-19 in rheumatic diseases: A research agenda. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1596–1599. doi: 10.1002/art.41447
8. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
9. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271–272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7
10. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(8):465–470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
11. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
12. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506
13. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбозов и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353–367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):353–367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
14. Raju TN. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886–1972); Philip Showalter Hench (1896–1965); and Tadeus Reichstein (1897–1996). *Lancet.* 1999;353(9161):1370. doi: 10.1016/s0140-6736(05)74374-9
15. Hench PS. The present status of cortisone and ACTH in general medicine. *Proc R Soc Med.* 1950;43(10):769–773.
16. Cain DW, Cidlowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):587–588. doi: 10.1038/s41577-020-00421-x
17. 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
18. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409–419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409–419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
19. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590–599. [Nasonov EL, Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic disease: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
20. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):335–345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
21. 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
22. McGonagle D, Sharif K, O’Regan A, Bridgewood 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
23. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020:1–14. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
24. 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
25. Miossec P. Synergy between cytokines and risk factors in the cytokine storm of COVID-19: Does ongoing use of cytokine inhibitors have a protective effect? *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):1963–1966. doi: 10.1002/art.41458
26. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature.* 2020 Dec 11. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y
27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
28. Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, Fintzi J, Fink DL, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight.* 2021;6(1):144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455
29. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9
30. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584(7821):463–469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y
31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
32. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;53(1):19–25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
33. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255–2273. doi: 10.1056/NEJMr2026131
34. Henderson LA, Canna SW, Schuler G, Volpi S, Lee PY, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059–1063. doi: 10.1002/art.41285
35. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight.* 2020;5(17):e140329. doi: 10.1172/jci.insight.140329
36. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937–1942. doi: 10.1093/cid/ciaa449
37. Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, et al. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):691. doi: 10.1186/s13054-020-03398-0
38. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
39. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233–1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
40. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a «cytokine storm» relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152–1154. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313

41. Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС, Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):469–479. [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):469–479 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
42. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453–454. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5
43. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450–1456. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1
44. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6194–6197. doi: 10.1172/JCI145301
45. 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
46. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, 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
47. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2020. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2
48. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, 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;79(6):760–770. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
49. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
50. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, 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):859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
51. Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):e93–e95. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.065
52. Jethwa H, Sullivan A, Abraham S. COVID-19 and immunomodulatory therapy – Can we use data from previous viral pandemics? *J Rheumatol*. 2020;47(12):1734–1737. doi: 10.3899/jrheum.200527
53. Peach E, Rutter M, Lanyon P, Grainge MJ, 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*. 2020. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855
54. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991–993. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218019
55. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Dec 15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
56. Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmunity*. 2021;117:102592. doi:10.1016/j.jaut.2020.102529
57. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:65. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0
58. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762
59. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
60. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695
61. Karaderi T, Bareke H, Kunter I, Seytanoglu A, Cagnan 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
62. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
63. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;1–16. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1
64. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
65. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):581–589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5
66. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5). [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(5) (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
67. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
68. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
69. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
70. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167–173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027
71. Trump S, Lukassen S, Anker MS, Chua RL, Liebig J, Thürmann L, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol*. 2020. doi: 10.1038/S41587-020-00796-1
72. Song W-C, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest*. 2020;130(8):3950–3953. doi: 10.1172/JCI140183
73. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol*. 2020;205(6):1488–1495. doi: 10.4049/jimmunol.2000644
74. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):538–547. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125
75. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev*. 2017;31(4):213–223. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003

76. Holter JC, Pischke SE, de Boer E, Lind A, Jenun S, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(40):25018–25025. doi: 10.1073/pnas.2010540117
77. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *J Autoimmun*. 2021;116:102560. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102560
78. Антифосфолипидный синдром. Под ред. ЕЛ Насонова, М.: Литтерра;2004:424. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra;2004:424. (In Russ)].
79. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454
80. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):330–339. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52
81. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018;92:1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007
82. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135(4):239–251. doi: 10.1182/blood.2019003863
83. Gkrouzman E, Barbhuiya M, Erkan D, Lockshin MD. Reality check on antiphospholipid antibodies in COVID-19-associated coagulopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul 31. doi: 10.1002/art.41472
84. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Role of infectious disease in the antiphospholipid syndrome (including its catastrophic variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):62. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x
85. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(4):572–583. doi: 10.1177/0961203317731532
86. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, Liu Z, Yan X, Zhao Y, Li T, Zhu T. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):580–586. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9.
87. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, et al. Anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1998–2004. doi: 10.1002/art.41425
88. Althaus K, Marini I, Zlamal J, Pelzl L, Singh A et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood*. 2020 Dec 23;blood.2020008762. doi: 10.1182/blood.2020008762
89. Shi H, Zuo Y, Gandhi AA, Sule G, Yalavarthi S, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *medRxiv* 2021.01.18.21250041. doi: 10.1101/2021.01.18.21250041
90. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of «non-criteria» antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562–572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945
91. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and significance of non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical APS criteria. *Front Immunol*. 2018;9:2971. doi: 10.3389/fimmu.2018.02971
92. Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, et al. Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 30;ciaa1496. doi: 10.1093/cid/ciaa1496
93. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, Bender MT, Cotzia P, et al. Autoimmunity to the lung protective phospholipid-binding protein annexin A2 predicts mortality among hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.12.28.20248807; doi: 10.1101/2020.12.28.20248807
94. Dallacasagrande V, Hajjar KA. Annexin A2 in inflammation and host defense. *Cells*. 2020;9(6):1499. doi: 10.3390/cells9061499
95. Cañas F, Simonin L, Coutraud F, Renaudineau Y. Annexin A2 autoantibodies in thrombosis and autoimmune diseases. *Thromb Res*. 2015;135(2):226–230. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.034
96. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
97. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):467–475. doi: 10.1038/s41584-018-0039-z
98. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
99. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *medRxiv*. 2020.04.30.20086736. doi: 10.1101/2020.04.30.20086736
100. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: A newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(11):2990–3003. doi: 10.1002/art.39247
101. Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, Mazza LF, Elfline MA, et al. In vivo role of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid antibody-mediated venous thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655–667. doi: 10.1002/art.39
102. Sule G, Kelley WJ, Gockman K, Yalavarthi S, Vreede AP, et al. Increased adhesive potential of antiphospholipid syndrome neutrophils mediated by $\beta 2$ integrin Mac-1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):114–124. doi: 10.1002/art.41057
103. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
104. 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;13:1179544120978667. doi: 10.1177/1179544120978667
105. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, Servettaz A. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: What meaning for clinicians? *Front Immunol*. 2018;9:541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541
106. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1077–1086. doi: 10.1111/cts.12805
107. Shah S, Danda D, Kavachandha C, Das S, Adarsh MB, Negi VS. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1539–1554. doi: 10.1007/s00296-020-04639-9
108. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020 Dec 12;2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205
109. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1661–1663. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
110. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100073. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100073
111. Gazzaruso C, Stella NC, Mariani G, Nai C, Coppola A, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020 May 27:1–3. doi: 10.1007/s10067-020-05180-7

112. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Schreiner B, Hannemann M, et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front Immunol.* 2020;11:587517. doi: 10.3389/fimmu.2020.587517
113. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci.* 2020;10.1111/cts.12908. doi: 10.1111/cts.12908
114. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
115. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease severity in COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
116. Cheng AP, Cheng MP, Gu W, Lenz JS, Hsu E, et al. Cell-free DNA in blood reveals significant cell, tissue and organ specific injury and predicts COVID-19 severity. *medRxiv* 2020.07.27.20163188. doi: 10.1101/2020.07.27.20163188
117. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(5):525–533. doi: 10.1513/AnnalsATS.201808-565CME
118. Giannini M, Ohana M, Nespola B, Zanframundo G, Geny B, Meyer A. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: what can we learn for better care? *Eur Respir J.* 2020;56(3):2001618. doi: 10.1183/13993003.01618-2020
119. De Lorenzis E, Natalello G, Gigante L, Verardi L, Bosello SL, Gremese E. What can we learn from rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 dermatomyositis in the management of COVID-19? *Autoimmun Rev.* 2020;19(11):102666. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102666
120. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation. *Trends Microbiol.* 2019;27(1):75–85. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.007
121. Sakamoto N, Ishimoto H, Nakashima S. Clinical features of anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease without signs of dermatomyositis. *Intern Med.* 2019;58(6):837–841. doi: 10.2169/internalmedicine.1516-18
122. Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2196–2203. doi: 10.1093/rheumatology/keu258
123. Sato S, Kuwana M, Fujita T. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):496–502. doi: 10.1007/s10165-012-0663-4
124. Fujii H, Tsuji T, Yuba T, Tanaka S, Suga Y, et al. High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review: High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3171–3175. doi: 10.1007/s10067-020-05359-y
125. Buvry C, Cassagnes L, Tekath M, Artigues M, Pereira B, et al. Anti-Ro52 antibodies are a risk factor for interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Respir Med.* 2020;163:105895. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105895
126. Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, Targoff IN, Miller FW, Rider LG, Mammen 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;78(7):988–995. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-215004
127. Maier C, Wong A, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa D, Silvestri G. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill COVID-19 patients. *Res Sq.* 2020 Dec 31;rs.3.rs-128348. doi: 10.21203/rs.3.rs-128348/v1
128. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv.* 2021.01.27.21250559. doi: 10.1101/2021.01.27.21250559
129. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: Implications for autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021 Jan 19;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089
130. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100051. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100051
131. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res.* 2020;68(5):310–313. doi: 10.1007/s12026-020-09152-6
132. Kharlamova N, Dunn N, Bedri SK, Jerling S, Almgren M, et al. SARS-CoV-2 serological tests can generate false positive results for samples from patients with chronic inflammatory diseases. *medRxiv.* 2020.11.13.20231076. doi: 10.1101/2020.11.13.20231076
133. Lopez L, Sang PC, Tian Y, Sang Y. Dysregulated interferon response underlying severe COVID-19. *Viruses.* 2020;12(12):1433. doi: 10.3390/v12121433
134. Сасонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452–461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
135. Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Transl Res.* 2020;S1931-5244(20)30302-9. doi: 10.1016/j.trsl.2020.12.007
136. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 2020;67:87–94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014
137. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
138. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
139. Hmadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
140. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, 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
141. Niewold TB. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(5):440–447. doi: 10.1097/BOR.0000000000000205
142. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
143. Howe HS, Leung BPL. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Cells.* 2019;9(1):72. doi: 10.3390/cells9010072
144. Gupta S, Tatouli IP, Rosen LB, Hasni S, Alevizos I, et al. Distinct functions of autoantibodies against interferon in systemic lupus erythematosus: A comprehensive analysis of anticytokine autoantibodies in common rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(7):1677–1687. doi: 10.1002/art.39607
145. Fernandez-Ruiz R, Masson M, Kim MY, Myers B, Haberman RH, et al.; NYU WARCov Investigators. Leveraging the United States epicenter to provide insights on COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):1971–1980. doi: 10.1002/art.41450

146. Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon- α autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv*. 2020;2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
147. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
148. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506–1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
149. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2018;49(4):725–739.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.015 Erratum in: *Immunity*. 2020;52(1):203.
150. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136–148. doi: 10.1111/imr.12741
151. Kaneko N, Kuo HH, Boucay J, Farmer JR, Allard-Chamard H, et al.; Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness Specimen Working Group. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):143–157.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025
152. Maier-Moore JS, Horton CG, Mathews SA, Confer AW, Lawrence C, et al. Interleukin-6 deficiency corrects nephritis, lymphocyte abnormalities, and secondary Sjögren's syndrome features in lupus-prone Sle1.Yaa mice. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2521–2531. doi: 10.1002/art.38716
153. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol*. 2021;42(1):3–5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012
154. Geginat J, Vasco M, Gerosa M, Tas SW, Pagani M, et al. IL-10 producing regulatory and helper T-cells in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunol*. 2019;44:101330. doi: 10.1016/j.smim.2019.101330
155. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Nold MF, Morand EF, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2016;6:34604. doi: 10.1038/srep34604
156. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, Zhang P, Liu X, Gao G, Liu F, Jiang Y, Cheng X, Zhu C, Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1123–1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
157. Facciotti F, Larghi P, Bosotti R, Vasco C, Gagliani N, et al. Evidence for a pathogenic role of extrafollicular, IL-10-producing CCR6+B helper T cells in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(13):7305–7316. doi: 10.1073/pnas.1917834117
158. Jog N, DeJager W, Guthridge J, James J. Epstein–Barr virus interleukin 10 in SLE pathogenesis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/epstein-barr-virus-interleukin-10-in-sle-pathogenesis>
159. Geginat J, Larghi P, Paroni M, Nizzoli G, Penatti A, et al. The light and the dark sides of Interleukin-10 in immune-mediated diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;30:87–93. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.02.003
160. Farris AD, Guthridge JM. Overlapping B cell pathways in severe COVID-19 and lupus. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1478–1480. doi: 10.1038/s41590-020-00822-z
161. Riemekasten G, Cabral-Marques O. Antibodies against angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and endothelin receptor type A (ETAR) in systemic sclerosis (SSc)-response. *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):935. doi: 10.1016/j.autrev.2016.04.004
162. Becker MO, Kill A, Kutsche M, Guenther J, Rose A, Tabeling C, et al. Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Amer J Resp Crit Care Med*. 2014;190(7):808–817. doi: 10.1164/rccm.201403-0442OC
163. Avouac J, Riemekasten G, Meune C, Ruiz B, Kahan A, Allanore Y. Autoantibodies against endothelin 1 type A receptor are strong predictors of digital ulcers in systemic sclerosis. *J Rheum*. 2014;42(10):1801–1807. doi: 10.3899/jrheum.150061
164. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, Kühl AA, Günther J, Radic M, et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R29. doi: 10.1186/ar4457
165. McMillan P, Uhal BD. COVID-19 – A theory of autoimmunity to ACE-2. *MOJ Immunol*. 2020;7(1):17–19.
166. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Zambrano MIT, Hooper JE, et al. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19. *medRxiv*. 2020.10.13.20211664. doi: 10.1101/2020.10.13.20211664
167. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982–995.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034
168. Jeong JS, Jiang L, Albino E, Marrero J, Rho HS, Hu J, et al. Rapid identification of monospecific monoclonal antibodies using a human proteome microarray. *Mol Cell Proteomics*. 2012;11(6):O111.016253. doi: 10.1074/mcp.O111.016253
169. Jones CW, Woodford AL, Platts-Mills TF. Characteristics of COVID-19 clinical trials registered with ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e041276. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041276
170. Smolen JS. Treat to target in rheumatology: A historical account on occasion of the 10th anniversary. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019;45(4):477–485. doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.001
171. Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, et al. Preventing mortality in COVID-19 patients: Which cytokine to target in a raging storm? *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:677. doi: 10.3389/fcell.2020.00677
172. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;111:102468. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102468
173. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19(7):822–824. doi: 10.1038/nm.3260
174. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155–166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
175. Dos Reis Neto ER, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M, Ferreira GA, Marques CDL, da Mota LMH, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv Rheumatol*. 2020;60:32. doi: 10.1186/s42358-020-00134-8
176. Berthelot JM, Lioté F, Maugars Y, Sibilia J. Lymphocyte changes in severe COVID-19: Delayed over-activation of STING? *Front Immunol*. 2020;11:607069. doi: 10.3389/fimmu.2020.607069
177. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
178. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, et al. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep*. 2020;10(1):22139. doi: 10.1038/s41598-020-77748-x
179. Mazhar F, Hadi MA, Kow CS, Marran AMN, Merchant HA, Hasan SS. Use of hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: How good is the quality of randomized controlled trials? *Int J Infect Dis*. 2020;101:107–120. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1470
180. 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
181. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN, Ghara AE. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2002;87:518–522.
 182. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: Evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood*. 2010;115:2292–2299. doi: 10.1182/blood-2009-04-213520
 183. Urbanski G, Caillon A, Poli C, Kauffenstein G, Begorre M-A, et al. Hydroxychloroquine partially prevents endothelial dysfunction induced by anti-beta-2-GPI antibodies in an in vivo mouse model of antiphospholipid syndrome. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206814. doi: 10.1371/journal.pone.0206814
 184. Miranda S, Billoir P, Damian L, Thiebaud PA, Schapman D, et al. Hydroxychloroquine reverses the prothrombotic state in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212614. doi: 10.1371/journal.pone.0212614
 185. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1927–1929. doi: 10.1111/jth.12363
 186. Schreiber K, Breen K, Parmar K, Rand JH, Wu X-X, Hunt BJ. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):120–124. doi: 10.1093/rheumatology/kex378
 187. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res*. 2017;65(1):17–24. doi: 10.1007/s12026-016-8812-z
 188. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev*. 2020;19(4):102491. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102491
 189. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, et al.; APS ACTION. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus*. 2018;27(3):399–406. doi: 10.1177/0961203317724219
 190. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20–8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
 191. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 192. Infante M, Ricordi C, Fabbri A. Antihyperglycemic properties of hydroxychloroquine in patients with diabetes: Risks and benefits at the time of COVID-19 pandemic. *J Diabetes*. 2020;12(9):659–667. doi: 10.1111/1753-0407.13053
 193. Chen C, Pan K, Wu B, Li X, Chen Z, Xu Q, et al. Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(1):13–24. doi: 10.1007/s00228-020-02962-5
 194. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (Accessed 14th October 2020).
 195. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2284–2296. doi: 10.1007/s00134-020-06289-8
 196. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus [nCoV] infection is suspected. URL: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\[ncov\]-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-[ncov]-infection-is-suspected) (Accessed 9th February 2020).
 197. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
 198. Buttgerit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):239–246. doi: 10.1038/s41584-020-0370-z
 199. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):133–144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y
 200. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1
 201. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med*. 2019;216(2):384–406. doi: 10.1084/jem.20180595
 202. Park JH, Lee HK. Re-analysis of single cell transcriptome reveals that the NR3C1-CXCL8-neutrophil axis determines the severity of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:2145. doi: 10.3389/fimmu.2020.02145
 203. Ferrara F, Vitiello A. Efficacy of synthetic glucocorticoids in COVID-19 endothelites. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021 Jan 14:1–5. doi: 10.1007/s00210-021-02049-7
 204. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimidib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
 205. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17:NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
 206. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023
 207. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317–1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022
 208. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, et al.; CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761
 209. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 12:ciaa1177. doi: 10.1093/cid/ciaa1177
 210. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, et al; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021
 211. Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9

212. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20935. doi: 10.1038/s41598-020-78054-2
213. Cano EJ, Fuentes XF, Campioli CC, O'Horo JC, Saleh OA, Odeyemi Y et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)35107-2. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
214. WHO updates guidance on corticosteroids in Covid-19 patients. (Accessed: 3rd September 2020).
215. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec 5. doi: 10.1002/art.41616
216. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6218–6221. doi: 10.1172/JCI143331
217. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6417–6428. doi: 10.1172/JCI140617
218. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, et al.; PREDICO Study Group. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: A multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):105–111. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.014
219. Liu Z, Li X, Fan G, Zhou F, Wang Y, et al. Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):112–117. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.045
220. Li Y, Meng Q, Rao X, Wang B, Zhang X, et al. Corticosteroid therapy in critically ill patients with COVID-19: a multicenter, retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):698. doi: 10.1186/s13054-020-03429-w
221. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):643. doi: 10.1186/s13054-020-03340-4
222. Albani F, Fusina F, Granato E, Capotosto C, Ceracchi C, et al. Corticosteroid treatment has no effect on hospital mortality in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1015. doi: 10.1038/s41598-020-80654-x
223. Qian Z, Travanty EA, Oko L, Edeen K, Berglund A, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(6):742–748. doi: 10.1165/rcmb.2012-0339OC
224. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med*. 2020;15(8):489–493. doi: 10.12788/jhm.3497
225. Coelho MC, Santos CV, Vieira Neto L, Gadelha MR. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M11-21. doi: 10.1530/EJE-15-0198
226. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):743–752. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.122
227. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VE, Büller HR, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2483–2493. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x
228. Vargas A, Boivin R, Cano P, Murcia Y, Bazin I, Lavoie JP. Neutrophil extracellular traps are downregulated by glucocorticosteroids in lungs in an equine model of asthma. *Respir Res*. 2017;18(1):207. doi: 10.1186/s12931-017-0689-4
229. Alessi J, de Oliveira GB, Schaan BD, Telo GH. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab*. 2020;Syndr 12:80. doi: 10.1186/s13098-020-00583-7
230. 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
231. Lamontagne SJ, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome? *Stress Health*. 2020 Dec 14. doi: 10.1002/smi.3017
232. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, 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):1141–1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w
233. 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*. 2020 Oct 13;annrheumdis-2020-218946. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
234. Favalli EG, Bugatti S, Klersy C, Biggioggero M, Rossi S, et al. Impact of corticosteroids and immunosuppressive therapies on symptomatic SARS-CoV-2 infection in a large cohort of patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):290. doi: 10.1186/s13075-020-02395-6
235. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, Tsai S-Y, Chen Wu A, Tsai H-J. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: A nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):325–330. doi: 10.7326/M20-0432
236. Copaescu A, Smibert O, Gibson A, Phillips EJ, Trubiano JA. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):518–534.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.001
237. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959–970. doi: 10.2217/imt-2016-0
238. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106103. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106103
239. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Kutti Sridharan G, Goyal H. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:586221. doi: 10.3389/fmed.2020.586221
240. Han Q, Guo M, Zheng Y, Zhang Y, De Y, et al. Current evidence of interleukin-6 signaling inhibitors in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:615972. doi: 10.3389/fphar.2020.615972
241. Khan F, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson KA, et al. A systematic review of Anakinra, Sarilumab, Siltuximab with meta-analysis of Tocilizumab for Covid-19. *medRxiv*. 2020.04.23.20076612. doi: 10.1101/2020.04.23.20076612
242. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of tocilizumab vs standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
243. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; for the CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
244. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, et al. MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
245. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. URL: <https://www.medrxiv>.

- org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2 (Accessed 12th September 2020).
246. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
 247. The REMAP-CAP Investigators, Gordon CA, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv.* 2021.01.07.21249390; doi: 10.1101/2021.01.07.21249390
 248. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, et al.; Coalition COVID-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2021 Jan 20;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84
 249. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, eto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.02.11.21249258; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>
 250. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara (Sarilumab) Clinical Trial Program in patients with severe COVID-19. 2020 Mar 16. URL: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-begin-global-kevzara-sarilumab-clinical>.
 251. Maude S, Barrett DM. Current status of chimeric antigen receptor therapy for haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2016;172(1):11–22. doi: 10.1111/bjh.13792
 252. Diaz-Torne C, Ortiz MDA, Moya P, Hernandez MV, Reina D, Castellvi I, et al. The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(6):757–764. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.022
 253. Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):48–54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002
 254. Umare V, Nadkarni A, Nadkar M, et al. Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus patients? *J Postgrad Med.* 2017;63(2):92–95.
 255. van Gameren MM, Willems PH, Mulder NH, et al. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood.* 1994;84(5):1434–1441.
 256. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front Microbiol.* 2019;10:1057. doi: 10.3389/fmicb.2019.01057
 257. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:399–409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
 258. Rubio-Rivas M, Mora-Lujan JM, Montero A, Homs NA, Rello J, et al. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020.09.05.20188912. doi: 10.1101/2020.09.05.20188912
 259. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest.* 2020 Sep 1;130(9):4694–4703. doi: 10.1172/JCI1138554
 260. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875–1883. doi: 10.1002/jmv.26050
 261. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–9. doi: 10.1002/rmv.2141
 262. Georgakis MK, Malik R, Gill D, Franceschini N, Sudlow CLM, Dichgans M; INVENT Consortium, CHARGE Inflammation Working Group. Interleukin-6 signaling effects on ischemic stroke and other cardiovascular outcomes: A mendelian randomization study. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(3):e002872. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002872
 263. Bovijn J, Lindgren CM, Holmes MV. Genetic variants mimicking therapeutic inhibition of IL-6 receptor signaling and risk of COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e658–e659. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30345-3
 264. Larsson SC, Burgess S, Gill D. Genetically proxied interleukin-6 receptor inhibition: opposing associations with COVID-19 and pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;2003545. doi: 10.1183/13993003.03545-2020
 265. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beidh F, Arabi Y, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) study. Rationale and design. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879–891. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD
 266. Rubio-Rivas M, Ronda M, Padullés A, Mitjavila F, Riera-Mestre A, et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis.* 2020;101:290–297. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1486
 267. Ruiz-Antorán B, Sancho-López A, Torres F, Moreno-Torres V, et al.; TOCICOV-study group. Combination of tocilizumab and steroids to improve mortality in patients with severe COVID-19 infection: A Spanish, multicenter, cohort study. *Infect Dis Ther.* 2020 Dec 6:1–16. doi: 10.1007/s40121-020-00373-8
 268. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, Weber AG, Marder G, et al.; Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for coronavirus disease 2019 cytokine storm. *Chest.* 2020;S0012-3692(20)34901-1. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.275
 269. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143–1151. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479
 270. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237831. doi: 10.1371/journal.pone.0237831
 271. Martínez-Urbistondo D, Segovia RC, del Villar Carrero RS, Risco CR, Fernández PV. Early combination of tocilizumab and corticosteroids: An upgrade in anti-inflammatory Therapy for severe coronavirus disease (COVID). *Clinical Infectious Disease.* 2020;ciaa910, URL: 10.1093/cid/ciaa910
 272. Hazbun ME, Faust AC, Ortegón AL, Sheperd LA, Weinstein GL, et al. The combination of tocilizumab and methylprednisolone along with initial lung recruitment strategy in coronavirus disease 2019 patients requiring mechanical ventilation: A series of 21 consecutive cases. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0145. doi: 10.1097/CCE.0000000000000145
 273. Jiménez-Britez G, Ruiz P, Soler X. Tocilizumab plus glucocorticoids in severe and critically COVID-19 patients. A single center experience. *Med Clin (Bare).* 2020;155(9):410–411. doi: 10.1016/j.medcli.2020.07.001
 274. Lopez-Medrano F, Asin MAP-J, Fernandez-Ruiz M, Carretero O, et al. Combination therapy with tocilizumab and corticosteroids for aged patients with severe COVID-19 pneumonia: a single-center retrospective study. *medRxiv.* 2020.09.26.20202283; doi: 10.1101/2020.09.26.20202283
 275. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang T-H. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003501. doi: 10.1371/journal.pmed.1003501
 276. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. STOP-COVID Investigators Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181:41–51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252

277. Petrak RM, Van Hise NW, Skorodin NC, et al. Early tocilizumab dosing is associated with improved survival in critically ill patients infected with SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020.10.27.20211433. doi: 10.1101/2020.10.27.20211433
278. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31–5. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
279. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis*. 2020;99:291–7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.081
280. Насонов ЕЛ. 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. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 4):19–27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27.
281. 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
282. van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):445. doi: 10.1186/s13054-020-03166-0
283. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, de Nooijer AH; the RCI-COVID-19 Study Group. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24:688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w
284. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1381–1382. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
285. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325–e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
286. Navarro-Millán I, Sattui SE, Laxhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: A case series. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1990–1997. doi: 10.1002/art.41422
287. Iglesias-Julián E, López-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, Barraza-Vengoechea JC, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun*. 2020;115:102537. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102537
288. Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Torres-Parejo Ú, Faro-Miguez N, Callejas-Rubio JL, et al. Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. 2021 Jan 5:1–10. doi: 10.1007/s11739-020-02600-z
289. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;S0091-6749(20)31621-3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.006
290. Huet T, Beaussier H, Voisin H, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
291. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):213–215. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.002
292. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(32):18951–18953. doi: 10.1073/pnas.2009017117
293. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, et al. Anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *medRxiv*. 2020.10.28.20217455. doi: 10.1101/2020.10.28.20217455
294. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, Al-Khribash A, Al Mubaihsi S, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis*. 2020;103:288–296. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.149
295. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24:688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w
296. Cavalli G, Lacher A, Tomelleri A, Campochiaro C, Della-Torre E, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00012-6).
297. Generali D, Bosio G, Malberti F, Cuzzoli A, Testa S, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study. *Int J Infect Dis*. 2020;S1201-9712(20)32597-2. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.073
298. Landi L, Ravaglia C, Russo E, Cataleta P, Fusari M, et al. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):21775. doi: 10.1038/s41598-020-78492-y
299. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e457–ee458. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
300. Sheng CC, Sahoo D, Dugar S, Prada RA, Wang TKM, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). *Clin Cardiol*. 2020;43(10):1055–1063. doi: 10.1002/clc.23451
301. 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;S2213-2600(20)30556-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
302. Clinicaltrials.gov. Study of efficacy and safety of canakinumab treatment for CRS in participants with COVID-19-induced pneumonia (CAN-COVID). NCT04362813. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813> (Accessed November 2020).
303. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [III]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S21–S40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002
304. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1157. doi: 10.3389/fphar.2018.01157
305. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44:275–81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
306. Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum*. 2020;72(2):326–334. doi: 10.1002/art.41103
307. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e358–e367. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
308. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276–282. doi: 10.1002/acr2.11135

309. Papa R, Natoli V, Caorsi R, et al. Successful treatment of refractory hyperferritinemic syndromes with canakinumab: A report of two cases. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18:56. doi: 10.1186/s12969-020-00450-9
310. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183–190. [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183–190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
311. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 8: annrheumdis-2020-219174. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174
312. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen
313. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1286–1289. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217712
314. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: An interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.08.06.20169573
315. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021.01.26.21250494. doi: 10.1101/2021.01.26.21250494
316. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, et al. Adverse events during oral colchicine use: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):28. doi: 10.1186/s13075-020-2120-7
317. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
318. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
319. 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):843–856. doi: 10.1002/phar.2438
320. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, et al.; Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697
321. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, Vella A, De Sanctis F, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6409–6416. doi: 10.1172/JCI1141772
322. Hoang TN, Pino M, Boddapati AK, et al. Baricitinib treatment resolves lower airway inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.16.300277v1> (Accessed 16th September 2020)
323. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2021;81(4):647–679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052
324. Rosas J, Liaño FP, Cantó ML, Barea JMC, Beser AR, et al.; COVID19-HMB Group. Experience with the use of baricitinib and tocilizumab monotherapy or combined, in patients with interstitial pneumonia secondary to coronavirus COVID19: A real-world study. *Reumatol Clin*. 2020;S1699-258X(20)30271-0. doi: 10.1016/j.reuma.2020.10.009
325. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, et al. Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa879. doi: 10.1093/cid/ciaa879
326. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 11:NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
327. Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuete JM, Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 6.
328. Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP, Vanchieri J, Slade MD, et al. JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):47. doi: 10.1186/s12879-020-05730-z
329. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137–146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
330. Cingolani A, Tummolo AM, Montemurro G, Gremese E, Larosa L, et al. for COVID 2 Columbus Working Group. Baricitinib as rescue therapy in a patient with COVID-19 with no complete response to sarilumab. *Infection*. 2020;48(5):767–771. doi: 10.1007/s15010-020-01476-7
331. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia*. 2020;34(7):1805–1815. doi: 10.1038/s41375-020-0891-0
332. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2019;105:e210–e212.
333. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, Bockenstedt P, Campagnaro E, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: An open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(12):e630–e637. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5
334. Goldsmith SR, Saif Ur Rehman S, Shirai CL, Vij K, et al. Resolution of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib. *Blood Adv*. 2019;3(23):4131–4135. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000898
335. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Баричитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304–316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304–316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
336. Mehta P, Ciurtin C, Scully M, Levi M, Chambers RC. JAK inhibitors in COVID-19: The need for vigilance regarding increased inherent thrombotic risk. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2001919. doi: 10.1183/13993003.01919-2020
337. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation – An overview. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):49–64. doi: 10.1007/s00281-017-0663-8
338. Diurno F, Numis FG, Porta G, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875
339. Laurence J, Mulvey JJ, Seshadri M, Racanelli A, Harp J, Schenck EJ, et al. Anti-complement C5 therapy with eculizumab

- in three cases of critical COVID-19. *Clin Immunol.* 2020;219:108555. doi: 10.1016/j.clim.2020.108555
340. Raghunandan S, Josephson CD, Verkerke H, et al. Complement inhibition in severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Front Pediatr.* 2020;8:616731. doi: 10.3389/fped.2020.616731
341. Peffault de Latour R, Bergeron A, Lengline E, Dupont T, Marchal A, Galicier L, et al. Complement C5 inhibition in patients with COVID-19 – a promising target? *Haematologica.* 2020;105(12):2847–2850. doi: 10.3324/haematol.2020.260117
342. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, Angelillo P, Yancopoulos D, Mastellos DC, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol.* 2020;215:108450. doi: 10.1016/j.clim.2020.108450
343. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol.* 2020;108450. doi: 10.1016/j.clim.2020.108450
344. Patriquin CJ, Kuo KHM. Eculizumab and beyond: The past, present, and future of complement therapeutics. *Transfus Med Rev.* 2019;33(4):256–265. doi: 10.1016/j.tmr.2019.09.004
345. Hamilton JA. GM-CSF in inflammation. *J Exp Med.* 2020;217(1):e20190945. doi: 10.1084/jem.20190945
346. Mehta P, Porter JC, Manson JJ, Isaacs JD, Openshaw PJM, et al. Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: Challenges and opportunities. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):822–830. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30267-8
347. Lang FM, Lee KM, Tejjaro JR, Becher B, Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):507–514. doi: 10.1038/s41577-020-0357-7
348. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: A single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e465–e473. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30170-3
349. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, Vergidis P, Rizza SA, et al. GM-CSF neutralization with lenzilumab in severe COVID-19 pneumonia: A case-cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2382–2394. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.038
350. Melody M, Nelson J, Hastings J, Propst J, Smerina M, Mendez J, et al. Case report: use of lenzilumab and tocilizumab for the treatment of coronavirus disease 2019. *Immunotherapy.* 2020;12(15):1121–1126. doi: 10.2217/imt-2020-0136
351. Crotti C, Agape E, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. Targeting granulocyte-monocyte colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: Future prospects. *Drugs.* 2019;79(16):1741–1755. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z
352. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1–S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
353. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol.* 2020;216:108459. doi: 10.1016/j.clim.2020.108459
354. Herth FJF, Sakoulas G, Haddad F. Use of intravenous immunoglobulin (Prevagen or Octagam) for the treatment of COVID-19: Retrospective case series. *Respiration.* 2020;99(12):1145–1153. doi: 10.1159/000511376
355. Food and Drug Administration. Letter of authorization: EUA for baricitinib (Olumiant), in combination with remdesivir (Veklury), for the treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/143822/download> (Accessed 11th December 2020).
356. Alunno A, Padjen I, Fanouriakis A, Boumpas DT. Pathogenic and therapeutic relevance of JAK/STAT signaling in systemic lupus erythematosus: integration of distinct inflammatory pathways and the prospect of their inhibition with an oral agent. *Cells.* 2019;8(8):898. doi: 10.3390/cells8080898
357. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС;2012:119–152. [Nasonov EL (ed.). Anti-B-cell therapy in rheumatology: A focus on rituximab. Moscow: IMA-PRESS;2012:119–152 (In Russ.)].
358. Mehta P, Porter JC, Chambers RC, Isenberg DA, Reddy V. B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: where do we stand? *Lancet Rheumatol.* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30270-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30270-8)
359. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2015–2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
360. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: A cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(12):e754–e763. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30343-X
361. Caricchio R, Gallucci M, Dass C; Temple University COVID-19 Research Group, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):88–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
362. Lippi G, Plebani M. Cytokine «storm», cytokine «breeze», or both in COVID-19? *Clin Chem Lab Med.* 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-1761
363. Martens RJH, van Adrichem AJ, Mattheij NJA, Brouwer CG, van Twist DJL, et al. Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without cytokine storm syndrome on the sysmex XN-10 hematology analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Dec 8. doi: 10.1515/cclm-2020-1529
364. Sinha P, Calfee CS, Cherian S, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: A prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1209–1218. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0
365. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zaldouondo L, 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):149–168.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025
366. Liu Y, Zhang C, Huang F, et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):1003–1011. doi: 10.1093/nsr/nwaa037

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>