

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Ли́ла^{1,3}, В.И. Мазуров⁴, Б.С. Белов¹, А.Е. Каратеев¹, Т.В. Дубинина¹, О.А. Никитинская¹, А.А. Баранов⁵, Д.И. Абдулганиева⁶, С.В. Моисеев², А.И. Загребнева⁷, по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

В середине 2021 года инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), поразила более 157 млн человек во всех регионах земного шара и привела более чем к 3,2 млн летальных исходов. Предполагается, что у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) пожилой возраст, неконтролируемое воспаление, противовоспалительная терапия, коморбидная патология, генетические и другие факторы потенциально могут приводить к увеличению восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2. В новой версии рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» сформулированы основные положения, касающиеся тактики ведения пациентов с ИВРЗ в период продолжающейся пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, вакцинация
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА, Баранов АА, Абдулганиева ДИ, Моисеев СВ, Загребнева АИ, по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239–254.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) AND IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES. RECOMMENDATIONS OF THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Aleksandr M. Lila^{1,3}, Vadim I. Mazurov⁴, Boris S. Belov¹, Andrey E. Karateev¹, Tatiana V. Dubinina¹, Oksana A. Nikitinskaya¹, Andrey A. Baranov⁵, Diana I. Abdulganieva⁶, Sergey V. Moiseev², Alena I. Zagrebneva⁷, on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologists of Russia

In mid-2021, the SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2) infection, which caused the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, affected more than 157 million people in all regions of the world and led to more than 3.2 million deaths. It is assumed that elderly age, uncontrolled inflammation, anti-inflammatory therapy, comorbid pathology, genetic and other factors can potentially lead to an increase in “sensitivity” to viral and bacterial infections, including SARS-CoV-2. The new version of the recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia formulates the main provisions concerning the tactics of managing patients with Immune-mediated Rheumatic Diseases during the ongoing COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, Immune-mediated Rheumatic Diseases, DMARDs, biologics, vaccination

For citation: Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, Nikitinskaya OA, Baranov AA, Abdulganieva DI, Moiseev SV, Zagrebneva AI, on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologists of Russia. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239–254 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

В середине 2021 г. инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19) [1], поразила более 150 млн человек во всех регионах земного шара и привела более чем к 3 млн летальных исходов [2]. За время, прошедшее с начала пандемии, было проведено беспрецедентное число клинических и экспериментальных исследований, привлечших

пристальное внимание к ревматологическим проблемам COVID-19, что в свою очередь во многом способствовало совершенствованию подходов к ведению пациентов [3–17].

Напомним, что, хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов (5–15%) развивается тяжелая пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром

⁷ФГБОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation,

Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

⁵Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolutsionnaya str., 5

⁶Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49

⁷Russian National Research Medical University by N.I. Pirogova 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova st., 1

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 20.04.2021
Принята 24.05.2021

(ОРДС) и генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мульти-органной недостаточности [18, 19]. Частота летальных исходов у пациентов с тяжелым COVID-19 достигает 20–30%, а у пациентов, которым проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) колеблется от 50 до 80–90%.

В основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления и «патогенных» антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2) и органо-неспецифических и органоспецифических аутоантител, реагирующих с компонентами ядра, цитоплазмой, мембранными белками, цитокинами и др. [20, 21]. Кульминацией «дисрегуляции» иммунной системы при COVID-19 является так называемый синдром «цитокинового шторма» [22], получивший в рамках инфекции SARS-CoV-2 название «COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром» (COVID-19 associated hyperinflammatory syndrome) [23, 24]. Развитие этой тяжелой «тромбовоспалительной» патологии послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) [25] и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение многих лет специально разрабатывались для лечения ИБПЗ [13, 26–28].

Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием системных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИБПЗ) и других аутоиммунных и аутовоспалительных болезней человека [16, 29, 30, 31]. К ним относятся лихорадка, депрессивные и тревожные расстройства, фибромиалгия, хроническая усталость, артралгии, артрит, миалгии, миопатия, аутоиммунные цитопении, васкулопатия, поражение центральной и периферической нервной системы, кожи, эндокринных желез, патология легких, а аутоиммунный компонент представлен в первую очередь гиперпродукцией антифосфолипидных и антиядерных аутоантител. Частично перекрещивающиеся клинические, патологические и серологические проявления отражают определенное сходство иммунопатологических механизмов COVID-19 и ИБПЗ [4, 5, 11, 12].

В настоящее время получены данные о развитии у ряда пациентов, перенесших COVID-19, разнообразных длительно сохраняющихся клинических симптомов, инструментальных, лабораторных и иммунологических нарушений, для характеристики которых используются различные дефиниции, включая «длительный» (long) или «долговременный»

(long haulers) COVID-19 и постковидный-19 синдром (post-COVID-19 syndrome) [32–34]. При этом выделяют две формы патологии, одна из которых проявляется персистированием (4–12 недель) симптомов COVID-19, а другая (post-COVID-19 syndrome) развивается через 12 и более недель после острой инфекции SARS-CoV-2 в отсутствие SARS-CoV-2 по данным молекулярного тестирования, но с выраженной гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2 антител. При этом у пациентов с post-COVID-19 syndrome могут выявляться аутоантитела, характерные для ИБПЗ.

Представления о риске инфицирования вирусом SARS-CoV-2, характере течения и исходов у пациентов с ИБПЗ, заболевших COVID-19, по мере расширения клинических и эпидемиологических данных постоянно уточняются [35–75] (табл. 1). У пациентов с ИБПЗ пожилой возраст, неконтролируемое воспаление и иммуносупрессия, исходно необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология (встречается чаще, чем в популяции) [76, 77], генетические и другие факторы потенциально могут приводить к увеличению восприимчивости к SARS-CoV-2 (и сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям), нарастанию риска тяжелого течения COVID-19, снижению эффективности терапии как ИБПЗ, так и COVID-19 [78–86]. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 потенциально способна индуцировать обострение иммуновоспалительного процесса [69] или развитие «новой» аутоиммунной патологии. Противовоспалительная терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), стандартные базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 6, ИЛ-1, другим цитокинами и фактору некроза опухоли (ФНО) α, «таргетные» (т) БПВП (ингибиторы Янус-киназа), потенциально может оказывать как отрицательное, так и положительное действие на течение COVID-19 [13, 27, 28]. С одной стороны, подавляя противовирусный иммунитет, эти препараты могут способствовать персистированию и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19; с другой стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления. По материалам большинства исследований, базовая противовоспалительная терапия, применяемая при РА, за исключением ГК в умеренных/высоких дозах и анти-В клеточных препаратов (ритуксимаб, РТМ), а также при спондилоартритах (СпА) и псориатическом артрите (ПсА) (ингибиторы ИЛ-17,

Таблица 1. Исходы COVID-19 у пациентов с ИВРЗ по данным основных исследований

Авторы	Тип исследования	Заболевание	Число пациентов	Исходы
Giafrancesco M. et al. [59]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA)	Ревматические заболевания	600 (40 стран)	Риск госпитализаций ассоциировался с приемом ГК ≥ 10 мг/сут. (OR=2,05); отсутствие связи с монотерапией сБПВП, комбинированной терапии с БПВП с ГИБП и тБПВП и приемом НПВП; лечение ингибиторами ФНО- α ассоциировалось со снижением риска госпитализации (OR=0,40).
Strangfeld A. et al. [60]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA)	Ревматические заболевания	3729	Факторы риска летальности – пожилой возраст (OR=3,0), мужской пол (OR=1,46), КВЗ (OR=1,68), ИЗЛ/ХОБЛ (OR=1,68), прием ГК ≥ 10 мг/сут. (OR=1,69). Высокая/умеренная активность (OR=1,87), лечение РТМ (OR=4,04), иммуносупрессивными препаратами (АЗА, ММФ, ЦФ, ЦсА, ТРМ (OR=2,22), СУЛЬФ (OR=3,6), отсутствие приема БПВП (OR=2,11) ассоциировались с риском летальности по сравнению с монотерапией МТ.
Saadoun D. et al. [61]	Многоцентровое, перекрестное (EURO-COVIMID)	ИВРЗ	3136	Развитие клинически и серологически подтвержденного COVID-19 отмечено у 4% пациентов и ассоциировалось с увеличением концентрации СРБ (OR=1,18), высокой частотой обострений в анамнезе (OR=1,27); лечение ГИБП ассоциировалось со снижением риска (OR=0,51).
Sparks J.A. et al. [62]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA)	РА	2896	Частота госпитализаций в этой группе пациентов составила 21%, летальность – 5,5%. Прием РТМ и ингибиторов JAK ассоциировался с более тяжелым течением COVID-19 (OR=4,15 и OR=2,06 соответственно) по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α . Прием АБЦ и ингибиторов ИЛ-6 не влиял на тяжесть COVID-19.
England B.R. et al. [63]	Когортное	РА		Ассоциация с высоким риском COVID-19 (HR=1,25), госпитализацией и летальностью (HR=1,35). Связь госпитализации по поводу COVID-19 и летальности с приемом БПВП, ГК, но не с обнаружением АЦБ, коморбидностью.
D’Silva K.M. et al. [64]	Многоцентровое (электронная база данных)	ИВРЗ Контроль	2339 142750	Высокий риск госпитализаций (RR=1,14), поступления в ОИТ (RR=1,320), ОПН (RR=1,81), венозного тромбоза (RR=1,74), но не потребности в механической вентиляции и летальности.
Marques C.D.L. et al. [65]	Многоцентровое, наблюдательное, когортное (ReumaCoV Brasil Registry)	ИВРЗ	334	Пребывание в ОИТ (33%), ИВЛ (15%), летальность (8,4%). Неблагоприятный исход связан с возрастом старше 50 лет, лечением ГК и ЦФ.
Cordtz R. et al. [66]	Национальная когорта (Дания)	ИВРЗ Популяция	58052 4,5 млн	Высокий риск госпитализаций (HR=1,46), в первую очередь – с РА ($n=22440$; HR=1,72) и васкулитами ($n=4072$; HR=1,82). Потребность в госпитализации не зависела от лечения ингибиторами ФНО- α , ГХ и ГК. У пациентов с РА увеличение риска тяжелого течения COVID-19 (HR=1,43).
Attaoui M. et al. [67]	Популяционная когорта (Дания)	ИВРЗ Контроль	20513 (328 – с COVID-19) 583788 (10792 – с COVID-19)	Частота COVID-19 при ИВРЗ ниже, чем в популяции ($p<0,01$). Высокий риск госпитализации (31,1% против 18,6%; $p<0,01$), летальности (9,8% против 4,3%; $p<0,01$). Тяжелое течение ассоциировалось с лечением ГК (OR=3,56; $p<0,01$), иммуносупрессивной терапией (OR=3,59; $p=0,02$); снижение риска – с приемом ГИБП (OR=0,47; $p=0,04$).
Peach E. et al. [68]	Когортное	ИВРЗ	168692	У пациентов с ИВРЗ отмечено увеличение риска летальности, связанной с COVID-19, в возрасте около 35 лет (чаще у женщин), в то время как в общей популяции увеличение риска отмечено в возрасте >55 лет (чаще у мужчин).
Hsu T.Y. et al. [69]	Ретроспективное, сравнительное	ИВРЗ Контроль	57 232	У пациентов с ИВРЗ, соответствующих критериям COVID-19 гипервоспалительного синдрома (индекс >2), отмечено увеличение риска перевода в ОИТ (OR=3,45), ИВЛ (OR=66,20), госпитальной летальности (OR=16,37), чем у пациентов без синдрома (индекс <2). У пациентов с ИВРЗ риск перевода в ОИТ (OR=2,08), ИВЛ (OR=2,60), госпитальной летальности (OR=1,78), был выше, чем у пациентов без ИВРЗ.
FAI2R/SFR/SNFM/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors [70]	Французская когорта	ИВРЗ Контроль	694 175	При ИВРЗ отмечено увеличение летальности (OR=1,45) по сравнению с контролем. Тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с возрастом (OR=1,08), АГ (OR=1,86), ИМТ (OR=1,07), приемом ГК (OR=1,97), ММФ (OR=6,6), РТМ (OR=4,21).
Tan E.H. et al. [71]	Мультинациональное, сетевое, когортное	Аутоиммунные заболевания Контроль	133598 (48148 – с COVID-19) 70660 (грипп)	По сравнению с пациентами, перенесшими гриппозную инфекцию, у пациентов с COVID-19 отмечено увеличение частоты ОРДС (4,3% против 2,2%) и летальности (24,6% против 6,3%).

Авторы	Тип исследования	Заболевание	Число пациентов	Исходы
Hasseli R. et al. [72]	Немецкий регистр COVID-19	Ревматические заболевания, осложненные инфекцией SARS-CoV-2	468 (РА – 48%)	Риск потребности в госпитализации ассоциировался с возрастом >65 лет (OR=2,24), КВЗ (OR=3,36), ИЗЛ/ХОБЛ (OR=2,97), ХБП (OR=2,96), умеренной/высокой активностью (OR=1,96), приемом ГК в дозе >5 мг/сут. (OR=3,67).
Akiyama S. et al. [73]	Метаанализ (62 наблюдательных исследования)	Аутоиммунные заболевания	319025	Риск COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях выше, чем в популяции (OR=2,19; $p=0,038$); прием ГК ассоциировался с COVID-19, лечение сБПВП и тБПВП – со снижением риска тяжелого течения COVID-19.
Wang Q. et al. [74]	Метаанализ (20 наблюдательных исследований)	Ревматические заболевания	2000	Риск COVID-19 при РЗ выше, чем в контроле (OR=1,53); риск госпитализаций (OR=1,36), поступления в ОИТ (OR=1,95) и летальности (OR=1,29) не отличается от контроля; наличие коморбидных заболеваний ассоциировалось с увеличением риска госпитализации, а прием ингибиторов ФНО- α – со снижением.
Yang H. et al. [75]	Метаанализ (50 исследований)	Пациенты с COVID-19	307827	У пациентов с аутоиммунными заболеваниями ($p<0,001$), ревматическими аутоиммунными заболеваниями ($p<0,001$) отмечено увеличение риска летальности по сравнению с пациентами без аутоиммунных заболеваний.

Примечание: C19-GRA – COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry; ГК – глюкокортикоиды; OR (odds ratio) – отношение шансов; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; тБПВП – «таргетные» базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; КВЗ – кардиоваскулярные заболевания; ИЗЛ/ХОБЛ – интерстициальные заболевания легких / хроническая обструктивная болезнь легких; РТМ – ритуксимаб; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин А; ТРМ – такролимус; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; СРБ – С-реактивный белок; JAK (Janus kinase) – Янус-киназа; АБЦ – абатацент; HR (hazard ratio) – отношение рисков; RR (relative risk) – относительный риск; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОПН – острая почечная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; РЗ – ревматические заболевания

ИЛ-12/23 и ИЛ-23), не оказывает влияния или ассоциируется с более «мягким» течением (ингибиторы ФНО- α) COVID-19 [87].

В апреле 2020 г. на сайте Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) был представлен проект рекомендаций [88], в дальнейшем включенных во Временные методические рекомендации (Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19) Минздрава Российской Федерации [89], в котором были отражены основные направления диагностики и тактики ведения пациентов с ИВРЗ в начале пандемии COVID-19 (табл. 2). Позднее аналогичные материалы по ведению пациентов [15, 90–100] и вакцинации [101–108] были разработаны международными и национальными ассоциациями ревматологов.

В новой версии рекомендаций АРР сформулированы основные положения, касающиеся тактики ведения пациентов с ИВРЗ в период продолжающейся пандемии COVID-19 (таблица 2).

При подготовке рекомендаций мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных PubMed, EMBASE, Web of Science и Scopus, включавший все релевантные публикации с 1.01.2020 до 1.05.2021. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями: в PubMed – («rheumatic disease», или «rheumatism», или «arthritis», или «lupus», или «systemic sclerosis», или «vasculitis», или «gout» или «immune-mediated diseases») и («COVID-19», или «coronavirus disease 2019», или «SARS-CoV-2») и («biologics», или «TNF inhibitors», или «interleukin 6 inhibitors», или «JAK inhibitors»). Уровень согласия устанавливался в процессе голосования экспертов (метод Delphi) и подразделялся на умеренный (поддержано <60% экспертов) и высокий (поддержано >60% экспертов).

Обсуждение

Пациенты с ИВРЗ имеют повышенную восприимчивость к инфекциям, в большей степени к бактериальным,

чем к вирусным, по сравнению с общей популяцией, что обусловлено как иммунологическими нарушениями, характерными для ИВРЗ, так и применением препаратов с иммуносупрессивным действием [77–80]. В проекте рекомендаций АРР [88] было высказано положение о том, что пациенты с ИВРЗ составляют группу риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19. Результаты последующих ретроспективных исследований (главным образом одноцентровых) не выявили статистически значимых различий в отношении риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ИВРЗ по сравнению с контролем, но подтвердили связь с пожилым возрастом пациентов, коморбидными заболеваниями, приемом ГК >10 мг/сут. [35–58]. Целесообразно обратить внимание на недостатки «ранних» исследований, к которым следует отнести небольшое число пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, и малочисленность контрольной группы. Результаты недавних широкомасштабных исследований и мультинационального регистра (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry, C19-GRA), в которые были включены большие когорты пациентов с ИВРЗ, и их метаанализ подтверждают положение о более высоком риске инфицирования и неблагоприятных исходах COVID-19 у пациентов с ИВРЗ, чем у популяции, с поправкой на возраст, этнические факторы и наличие коморбидных заболеваний (см. табл. 1). Это особенно очевидно, если иметь в виду, что, согласно опросам, пациенты с ИВРЗ более строго придерживаются рекомендаций по профилактике инфицирования SARS-CoV-2 (самоизоляция, социальное дистанцирование, масочный режим и др.) [109].

Особое внимание привлечено к вкладу противовоспалительной терапии, поскольку, как уже отмечалось, многие препараты, применяющиеся при ИВРЗ (в первую очередь при РА), «репозиционированы» для лечения COVID-19 [13]. Представляет интерес анализ материалов Врачебного регистра Глобального ревматологического альянса COVID-19 (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry) [62], свидетельствующих о том, что инфузии РТМ и прием

Таблица 2. Рекомендации Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19

Основные положения и рекомендации	Уровень согласия
1. Общие	
1.1. В период пандемии COVID-19 пациентам следует рекомендовать выполнение общих профилактических мероприятий, направленных на снижение риска инфицирования SARS-CoV-2, включая социальное дистанцирование, ношение масок, гигиену рук и др.	Высокий
1.2. Организаторам здравоохранения и врачам-ревматологам следует создать условия для сокращения очных обращений в медицинские учреждения за счет оптимального использования дистанционных методов (телемедицина, электронная почта, телефон и т. п.), оптимизации лабораторного мониторинга, интервалов между внутривенными инфузиями препаратов и др.	Высокий
1.3. При поступлении в медицинское учреждение пациенты должны предоставить справку об отрицательных результатах определения SARS-CoV-2, основанный на использовании стандартизованного ПЦР-теста.	Высокий
2. При отсутствии контактов с больными COVID-19 и признаков инфекции SARS-CoV-2	
2.1. Пациентам, впервые заболевшим ИВРЗ, в зависимости от показаний и активности процесса рекомендуется назначение монотерапии или комбинированной терапии сБПВП, тБПВП, ГИБП (за исключением РТМ), НПВП и ГК согласно рекомендациям АРР.	Высокий
2.2. В дальнейшем при совершенствовании программ профилактики инфекции SARS-CoV-2 перед назначением противовоспалительной терапии обязательно введение официально разрешенной вакцины.	Умеренный
2.3. Пациентам, страдающим ИВРЗ, рекомендуется продолжить терапию НПВП, сБПВП/тБПВП, иммуносупрессивными препаратами (ММФ, АЗА, ЦсА), ГИБП (кроме РТМ); не следует быстро снижать дозу или прекращать прием ГК, но необходимо стремиться к оптимизации дозы препаратов.	Умеренный
2.4. При высокой вероятности поражения (или ухудшения функции) жизненно важных органов, связанного с ИВРЗ, не следует отменять или снижать дозу ЦФ и продолжить лечение БЛМ.	Умеренный
2.5. Следует рассмотреть возможность отсрочки первичного/повторного (планового) применения РТМ при отсутствии потенциально опасных для жизни проявлений, в случаях стойкой ремиссии ИВРЗ, при устойчивом снижении В-клеток и/или гипогаммаглобулинемии (увеличении риска инфекционных НЛР).	Умеренный
2.6. При применении деносумаба целесообразно увеличение интервалов между инъекциями до 8 и более мес.	Умеренный
2.7. При наличии показаний ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II назначают или продолжают использовать в эффективной терапевтической дозе.	Высокий
3. После достоверного контакта с лицами, инфицированными SARS-CoV-2, и при наличии достоверного или предполагаемого COVID-19	
3.1. Срочное выполнение ПЦР-исследований мазков из носоглотки/ ротоглотки.	Высокий
3.2. У пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, не следует инициировать терапию сБПВП, ГИБП и тБПВП при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.	Умеренный
3.3. В зависимости от тяжести COVID-19 следует временно приостановить проводимую противовоспалительную терапию; продолжить прием ГК <10 мг/сут. (в эквиваленте преднизолона); отсрочить назначение/приостановить проведение терапии сБПВП, тБПВП или ГИБП на время среднего инкубационного периода (6 дней после проведения теста ПЦР), после чего вернуться к обсуждению плана дальнейшего ведения пациента.	Высокий
4. Возобновление противоревматической терапии у пациентов с ИВРЗ после перенесенного COVID-19	
4.1. Для больных с неосложненными формами COVID-19 (пневмония легкого течения или ее отсутствие) рассмотреть возможность возобновления противовоспалительной терапии через 10-14 дней от момента разрешения симптомов	Умеренный
4.2. Решение о возобновлении противовоспалительной терапии у больных ИВРЗ, перенесших тяжелую форму COVID-19, следует принимать в индивидуальном порядке (учитывать риск тромбозмобилических осложнений, наличие органной патологии и др.)	Умеренный
5. Вакцинация	
5.1. В период пандемии COVID-19 при отсутствии противопоказаний всем пациентам с ИВРЗ и членам семьи следует рекомендовать вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции в соответствии с национальными рекомендациями.	Высокий
5.2. После вакцинации против SARS-CoV-2 пациенты с ИВРЗ и члены их семей должны продолжать следовать всем вышеперечисленным рекомендациям, касающимся профилактики COVID-19.	Высокий
5.3. Вакцинацию рекомендуется проводить на фоне низкой активности или ремиссии ИВРЗ, оптимально – за 4 недели до начала лечения препаратами с предполагаемой иммуносупрессивной активностью.	Высокий
5.4. Пациенты с лекарственной аллергией в анамнезе или страдающие заболеваниями, при которых имеет место высокий риск лекарственной аллергии или идиосинкразии (системная красная волчанка и др.), должны наблюдаться в течение не менее 150 мин после вакцинации.	Высокий
5.5. Учитывая отсутствие достоверных данных о связи эффективностью вакцинации с титрами анти-SARS-CoV-2, определение антител в динамике не является обязательным, хотя в дальнейшем может иметь значение для оценки выраженности коллективного иммунитета.	Умеренный
5.6. У пациентов ИВРЗ, получающих ГК, рекомендуется снизить дозу <10 мг/сут.	
5.7. Пациент с ИВРЗ, получающие терапию противовоспалительными препаратами, должны следовать следующим рекомендациям в отношении терапевтической тактики:	
· метотрексат: отменить препарат на 2 недели после каждой процедуры вакцинации;	
· тсБПВП, ММФ, ЦФ: пропустить применение препарата в течение 1 недели после каждой дозы вакцины;	
· абатацепт п/к: пропустить применение препарата в течение 1 недели до и 1 недели после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений;	Умеренный
· абатацепт в/в: пропустить применение препарата в течение 4 недель до и 1 недели после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений;	
· ритуксимаб: начать вакцинацию через 12 нед. (минимально) – 6 мес. (оптимально) от момента последнего введения препарата и за 4 недели до предстоящей инфузии.	
5.8. У пациентов, получающих внутривенную «пульс»-терапию ЦФ и ГК, вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через 1 месяц после плановой инфузии.	Умеренный

Основные положения и рекомендации	Уровень согласия
-----------------------------------	------------------

Постковидный-19 синдром

Рекомендации не разработаны. В зависимости от спектра клинических проявлений возможно назначение витамина D, НПВП, ГХ, ГК в низких дозах, антикоагулянтов, антидепрессантов и антифиброзной терапии. Низкий

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; тБПВП – «таргетные» базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; РТМ – ритуксимаб; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; АРР – Ассоциация ревматологов России; ММФ – микофенолата мофетил; АЗА – азатиоприн; ЦсА – циклоспорин А; БЛМ – белимуаб; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ЦФ – циклофосфамид; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; ГХ – гидроксихлорохин

ингибиторов Янус-киназ ассоциировались с более тяжелым течением COVID-19 (OR=4,15 и OR=2,06 соответственно) по сравнению с лечением ингибиторами ФНО-α. Введение абатацепта (блокатор ко-стимуляции Т-клеток) и ингибиторов ИЛ-6 не влияло на тяжесть COVID-19. В серии исследований также обнаружена очевидная связь между неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и применением РТМ у пациентов с ИВРЗ и рассеянным склерозом [60, 110–115]. Недавно установлено, что у пациентов с РА отмечается увеличение риска заболеть COVID-19 (на 25%) и летальности (на 35%) по сравнению с пациентами, не страдающими РА [63]. Ранее было показано, что у пациентов с РА, псориазом и системной красной волчанкой (СКВ), заболевших COVID-19, наблюдается увеличение риска летальности (на 19%) по сравнению с популяционным [76], а у пациентов с ИВРЗ – риска госпитализаций (на 14%) [64]. Примечательно, что, по данным регистра FORWARD (иницирован до начала пандемии COVID-19), у пациентов с РА отмечено нарастание на 50% риска тяжелых инфекций (бактериальных и небактериальных) по сравнению с контролем [116]. Показано также, что наиболее высокий риск (2-кратное увеличение) госпитализаций и летальности имел место у пациентов с РА, получавших ГИБП и «таргетные» базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) в комбинации в ГК [63]. Сходные данные получены ранее в отношении риска тяжелых инфекций, не связанных с COVID-19 [117, 118]. Примечательно, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями инфекция SARS-CoV-2 ассоциируется с более тяжелым течением и частотой неблагоприятных исходов, чем гриппозная инфекция [71].

Высказывающиеся в начале пандемии COVID-19 опасения о негативном влиянии НПВП на течение заболевания не подтвердились [119–124]. Тем не менее у пациентов, получающих НПВП или парацетамол, должен проводиться тщательный мониторинг нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь при тяжелом течении COVID-19. В случае необходимости (лихорадка, боли, связанные с COVID-19) предпочтительней назначать анальгетики «по требованию»; с учетом гепатотоксичности доза парацетамола не должна превышать 3 г/сут.

Доказательств негативных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II не получено [125–127].

Хотя метаанализ материалов РКИ свидетельствует об отсутствии ожидаемого позитивного эффекта гидроксихлорохина (ГХ) у пациентов с тяжелым COVID-19 [128], продолжают обсуждаться перспективы профилактического применения этого препарата у пациентов с легким/умеренным COVID-19 для снижения риска госпитализации и даже летальности [36, 129–131]. По данным ряда авторов, позитивного или негативного влияния на течение

COVID-19 у пациентов, страдающих ИВРЗ, на фоне лечения ГХ не наблюдается [132, 133]. Учитывая благоприятные «плейотропные» эффекты ГХ (антитромботический, гипогликемический, гиполипидемический) [134], можно предположить, что применение ГХ может быть целесообразным у пациентов с COVID-19, имеющих клинико-лабораторные проявления коагулопатии в сочетании с аутоиммунными нарушениями (гиперпродукция антител к фосфолипидам) и коморбидной патологией (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.), а также при постковидном-19 синдроме. Следует также напомнить, что длительное применение ГХ входит в рекомендации по лечению СКВ, а отмена ГХ может приводить к обострению заболевания [135]. В то же время следует иметь в виду, что на фоне лечения ГХ, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19, необходим тщательный мониторинг кардиотоксичности (удлинение интервала QT) [136].

Длительная терапия ГК (>10 мг/сут.) является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов ИВРЗ, заболевших COVID-19 [59, 65, 81, 73, 137], хотя нельзя исключить, что факт приема ГК является «суррогатным» показателем воспалительной активности ИВРЗ [138]. Прерывание терапии ГК не рекомендуется из-за риска надпочечниковой недостаточности, развитие которой особенно характерно для пациентов с тяжелым COVID-19, даже в отсутствии терапии ГК [139]. Материалы широкомасштабного (mega-trial) исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), свидетельствуют о достоверном снижении частоты летальных исходов на фоне лечения дексаметазоном у пациентов с тяжелым COVID-19 [140], что нашло подтверждение в метаанализах контролируемых исследований [141]. Однако тактика применения, эффективность и безопасность ГК у пациентов с ИВРЗ, заболевших тяжелым COVID-19 и находящихся на длительной поддерживающей терапии ГК, требуют дальнейшего изучения.

В равной степени это касается и применения ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, ТЦЗ) в том случае, если пациентам, получавшим эти препараты до заболевания COVID-19, показано дополнительное назначение ингибиторов ИЛ-6 вследствие развития COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, который недостаточно контролируется ГК [142–145].

В контексте рекомендаций, касающихся ведения пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, заслуживают упоминания материалы РКИ COLCORONE [146], посвященного изучению эффективности колхицина, механизм действия которого связан с подавлением синтеза ИЛ-1 и других воспалительных медиаторов за счет блокирования активации инфламасом [147]. Установлено,

что у пациентов с COVID-19 лечение колхицином приводит к снижению риска госпитализаций (на 25%), потребности в ИВЛ (на 50%) и летальности (на 44%). Данные об эффективности колхицина при COVID-19 подтверждены в метаанализах открытых исследований и РКИ [148].

Другим препаратом, широко применяющимся для лечения ИВРЗ, является тБПВП барицитиниб (БАРИ), механизм действия которого связан с ингибированием Янус-киназы, опосредующей противовирусный и противовоспалительный эффекты этого препарата [149]. Данные исследования АСТТ-1 свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии БАРИ и ремдесивиром (нуклеотидный аналог с противовирусной активностью) по сравнению с монотерапией ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления и летальных исходов [150]. Однако имеются данные о том, что лечение ингибиторами Янус-киназы пациентов с РА ассоциируется с неблагоприятным течением COVID-19 [62]. Следует также иметь в виду, что ингибиторы Янус-киназы обладают способностью подавлять противовирусный иммунитет, увеличивают риск развития венозных тромбозов [151] и рассматриваются как группа препаратов, применение которых у лиц пожилого возраста (фактор риска тяжелого течения COVID-19) должно осуществляться с особой осторожностью.

Таким образом, несмотря на потенциально тяжелые последствия инфицирования SARS-CoV-2, у большинства больных ИВРЗ, имеющих отрицательные результаты ПЦР и при отсутствии клинических и инструментальных (мультиспиральная компьютерная томография легких с высоким разрешением) признаков инфекции SARS-CoV-2, **противовоспалительная терапия должна быть продолжена в соответствии с рекомендациями APP [152].** Следует избегать неоправданной отмены (или модификации) противовоспалительной терапии, что может привести к увеличению риска обострений ИВРЗ и тем самым создаст предпосылки для более тяжелого течения COVID-19 в случае последующего инфицирования SARS-CoV-2. В случае развития достоверного COVID-19 (как и при других вирусных или бактериальных интеркуррентных инфекциях) проведение противовоспалительной терапии, за исключением ГК и, вероятно, ГХ, следует приостановить до полного выздоровления. Сроки возобновления и характер терапии следует обсудить индивидуально.

Научно обоснованные рекомендации о приоритетном использовании определенных противовоспалительных препаратов (или схем лечения) в период пандемии COVID-19 в настоящее время не сформулированы. **С учетом российской клинической практики следует обратить внимание на относительные противопоказания назначения РТМ [60, 110–115], лечение которым в условиях пандемии COVID-19 должно проводиться с особой осторожностью и только по строгим показаниям.** Кроме того, следует акцентировать внимание на возможных преимуществах ингибиторов ФНО- α , применение которых у пациентов с ИВРЗ ассоциируется с более «мягким» течением COVID-19 [59, 73].

Поскольку пациенты с ИВРЗ составляют группу риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 и других инфекционных заболеваний, вакцинация должна быть приоритетным направлением оказания высококвалифицированной медицинской помощи в ревматологии. Следует напомнить, что для достижения коллективного иммунитета против SARS-CoV-2 вакцинировать необходимо 60–100%

населения земного шара [153], в то время как частота аутоиммунной патологии в популяции составляет 8% [154]. В условиях пандемии COVID-19 у пациентов с ИВРЗ существенно возрастает необходимость вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, а также профилактика других интеркуррентных инфекций, развитие которых приводит к увеличению летальности у пациентов с COVID-19 [155]. Примечательно, что вакцинация против гриппа ассоциируется со снижением частоты положительных результатов ПЦР-теста на SARS-CoV-2, потребности в госпитализации (OR=0,58; $p<0,01$), ИВЛ (OR=0,45; $p<0,004$) и времени пребывания в стационаре (OR=0,76; $p<0,001$) [156].

К сожалению, приходится констатировать, что данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ в мире и особенно в России, крайне малочисленны. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создает трудно преодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира [157, 158]. Кроме того, вакцины на основе информационной РНК (иРНК), которые широко применяются во многих странах мира, не зарегистрированы в России, где представлены три вакцины с другими механизмами действия: комбинированная векторная – «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») [159, 160], пептидная – «ЭпиВакКорона» (ГНЦ ВБ «Вектор»), цельновирионная – «КовиВак» (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова).

Очевидно, что для более глубокого понимания эффективности и безопасности вакцинации больных ИВРЗ против SARS-CoV-2 необходимы специальные исследования [161, 162]. Существенный вклад могут внести материалы международного регистра EULAR COVAX database (https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm), целью которого является сбор данных об эффективности и переносимости вакцинации у пациентов с ИВРЗ. К нерешенным проблемам вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ относятся следующие:

- эффективность: как долго сохраняются протективные уровни анти-SARS-CoV-2 и Т-клеточный противовирусный иммунный ответ после вакцинации или перенесенной инфекции SARS-CoV-2;
- безопасность: расшифровка предполагаемой роли «молекулярной мимикрии» вирусных белков, в первую очередь S (spike) и клеточных белков организма человека, а также глобального влияния инфекции SARS-CoV-2 на иммунную систему для исключения риска развития аутоиммунных нарушений, особенно при наличии генетической предрасположенности.

Первые предварительные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих РТМ, как и ожидалось, отмечается снижение синтеза анти-SARS-CoV-2 (к S-белку и рецептор-связывающему домену) после введения иРНК вакцины BNT161b2 (Pfizer/BioNTech) [163–167], но сохраняется Т-клеточный иммунный ответ (синтез интерферона γ) в ответ на пептиды SARS-CoV-2 *in vitro* [163]. Хотя имеются данные том, что несмотря на иммуносупрессию у пациентов с ИВРЗ наблюдается хорошая иммуногенность иРНК вакцин, по данным другого исследования, у пациентов с ИВРЗ статистически значимо чаще ($p<0,001$) наблюдается отсутствие (и задержка) синтеза нейтрализующих анти-SARS-CoV-2, чем в контроле при вакцинации BNT161b2 (Pfizer/BioNTech) [168]. В целом отсутствие синтеза нейтрализующих антител имело место у каждого 10-го пациента (9,5%),

Таблица 3. Рекомендации по терапии и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19 [90–108]

Терапия	Характеристика COVID-19					
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	Вакцинация
Парацетамол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
НПВП	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
Глюкокортикоиды	Продолжить	Продолжить (попытаться снизить дозу)	Продолжить (попытаться снизить дозу до ≤10 мг/сут.)	Продолжить	Продолжить	Проводить
Стандартные БПВП						
Гидроксихлорохин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Метотрексат	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*
Сульфасалазин	Продолжить	Продолжить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Проводить
Лефлуномид	Продолжить	В зависимости от клинической ситуации	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*
Препараты с предполагаемой иммуносупрессивной активностью						
Азатиоприн	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Циклоспорин	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Микофенолата мофетил	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Такролимус	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Цитотоксические препараты						
Циклофосфамид, хлорамбуцил	Продолжить терапию при наличии абсолютных показаний	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	Проводить*
«Таргетные» БПВП						
Ингибиторы JAK Тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	При необходимости назначить барицитиниб в стандартной дозе	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*
Генно-инженерные биологические препараты						
Ингибиторы ИЛ-6	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Ингибиторы ФНО-α	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*

Терапия	Характеристика COVID-19					
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	Вакцинация
Ингибиторы ИЛ-12/23 или ИЛ-23	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Ингибиторы ИЛ-1	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Ингибиторы ИЛ-17	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Абатацепт	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю до и 1 неделю после вакцинации*
Анти-В-клеточная терапия	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	Проводить не ранее чем через 12 недель после инфузии препарата; проводить следующую инфузию не ранее чем через 4 недели после 2-й дозы вакцины*
Белимумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Другие препараты с различными механизмами действия						
Колхицин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Апремиласт	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Аллопуринол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Антиостеопоретические препараты						
Деносумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить	Проводить
Бисфосфонаты	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Витамин D	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Антифиброзные препараты						
Нинтеданиб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Нет данных	Продолжить	Проводить
Антиартрозные препараты («хондропротекторы»)						
Дицерин, глюкозамин-сульфат, хондроитин-сульфат, пиаскледин, алфлутоп	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить

Примечание: * – низкий/умеренный уровень доказательности в отношении вакцинации против вируса SARS-CoV-2

страдающего ИВРЗ, и у каждого 100-го (0,5%) в группе контроля. Наконец совсем недавно было показано, что базовое лечение МТ ассоциируется с неадекватным синтезом анти-SARS-CoV-2 (у 62,2% пациентов) и отсутствием вирус-специфической активации CD8⁺-Т-клеток [169]. Все эти данные, хотя и являются сугубо предварительными, свидетельствуют о настоятельной необходимости разработки индивидуальных программ вакцинации пациентов с ИВРЗ. В то же время положительным результатом этих исследований явились данные, свидетельствующие о сходной (или более низкой) частоте поствакцинальных НЛР у пациентов с ИВРЗ по сравнению с группами контроля.

Следует остановиться еще на одной важной проблеме, связанной с применением разработанных на платформе аденовируса (шимпанзе) вакцин, к которым относятся ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca – Vaxzria) и Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson/Janssen), а также «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»), использующие в качестве вектора аденовирус человека. Недавно появились данные о вероятном развитии после вакцинации ChAdOx1 nCoV-19 тяжелой тромботической тромбоцитопении с необычной локализацией тромбозов, затрагивающих мозговые вены, а также вены кишечника и печени, легочной эмболии, артериального тромбоза, напоминающей иммуноопосредованную гепарин-индуцированную тромбоцитопению [170–173]. Примечательно, что патогенез этого осложнения связан с аутоиммунными нарушениями, проявляющимися синтезом антител к тромбоцитарному фактору 4. В качестве терапии предлагается использовать высокие дозы внутривенного иммуноглобулина и плазмаферез. Данные, касающиеся встречаемости этого НЛР на фоне вакцинации «Спутник-V», отсутствуют. Однако высокая эффективность вакцинации и чрезвычайно низкая частота этого осложнения не могут повлиять на отношение к вакцинации в целом и применение аденовирусных вакцин [174, 175] в частности в широкой клинической практике, в том числе в ревматологии.

Несмотря на нерешенные проблемы, связанные с эффективностью и безопасностью вакцинации против SARS-CoV-2,

эксперты поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЛР и недостаточной эффективностью, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 [176–179]. Тем не менее решение о проведении вакцинации против SARS-CoV-2 должно быть индивидуализированным, с учетом текущей эпидемической ситуации, активности ИВРЗ, характера проводимой терапии, основываться на достижении взаимопонимания между врачом и пациентом и происходить при обязательном подписании пациентом информированного согласия. Следует обсудить с пациентом пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной медицинской литературе данных клинических исследований.

Рекомендации АРР предназначены для ревматологов и врачей общей практики, их целью является оптимизации ведения пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19. Основные положения рекомендаций суммированы в таблице 3. Рекомендации не следует считать основанием для ограничений подходов к терапии, доступных для пациентов с ИВРЗ в современных условиях регионального здравоохранения. Рекомендации планируются регулярно обновлять при появлении новых данных, касающихся эпидемиологии, клинической картины, лабораторных, инструментальных исследований и осложнений COVID-19 при ИВРЗ, а также возможностей их лечения и профилактики.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-2019). Situation Reports (World Health Organization, 2020).
- 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицына ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафилина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
- Белов БС, Лила АМ. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):31-36. [Belov BS, Lila AM. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):31-36 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-31-36
- Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-

261. [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-261 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
9. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):537-550. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Contribution of rheumatology. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(5):537-550 (In Russ.)). doi: 10.2644/00403660.2021.05.200799
10. Merrill J, 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
11. 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
12. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
13. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e447-e459. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00062-X
14. Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, Fan E, Ferguson ND, Husain S, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):655-664. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9
15. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: A systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):803-815. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219725
16. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(6):315-332. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z
17. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):413-414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7
18. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2020;19:141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
19. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMc2009575
20. 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
21. Machado PM. Pathophysiology of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *RMD Open*. 2021;7(1):e001549. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001549
22. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMr2026131
23. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, 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
24. 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/JCI1145301
25. 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
26. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e428-e436. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30120-X
27. 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
28. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, 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
29. 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.2020.102592
30. 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
31. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
32. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
33. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb 15:1-6. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1
34. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
35. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: Report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7
36. Zhong J, Shen G, Yang H, Huang A, Chen X, Dong L, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: A multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e557-e564. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30227-7
37. Favalli EG, Monti S, Ingegnoli F, Balduzzi S, Caporali R, Montecucco C. Incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs: what can we learn from observational data? *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020;72(10):1600-1606. doi: 10.1002/art.41388
38. Michelena X, Borrell H, López-Corbeto M, López-Lasanta M, Moreno E, Pascual-Pastor M, et al. Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):564-570. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.001
39. Aries P, Iking-Konert C. No increased rate of SARS-CoV-2 infection for patients with inflammatory rheumatic diseases compared with the general population in the city of Hamburg (Germany). *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 7. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218400
40. Quartuccio L, Valent F, Pasut E, Tascini C, De Vita S. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: A population-based study in the first two months of COVID-19 outbreak in Italy. *Jt Bone Spine*. 2020;87(5):439-443. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.003
41. Zen M, Fuzzi E, Astorri D, Saccon F, Padoan R, Ienna L, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: A cross-sectional study on 916 patients. *J Autoimmun*. 2020;112:102502. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102502
42. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L, Llorente-Onaindia J, Ciria-Recasens M, Polino L, et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging*. 2020;12(20):19923-19937. doi: 10.18632/aging.104117
43. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejón I, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1170-1173. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217763

44. Benucci M, Damiani A, Giannasi G, Li Gobbi F, Quartuccio L, Grossi V, et al. Serological tests confirm the low incidence of COVID-19 in chronic rheumatic inflammatory diseases treated with biological DMARD. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218214
45. So H, Mak JW, So J, Lui G, Lun F, Lee J, et al. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with rheumatologic diseases: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):885-889. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.07.012
46. Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL, Malagoli P. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13475. doi: 10.1111/dth.13475
47. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: A population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):986-988. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217903
48. Mena Vázquez N, Manrique-Arija S, Cabezudo-García P, Godoy-Navarrete FJ, Cabezas-Lucena AM, Morales-Águila M, et al. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with inflammatory articular diseases. *Int J Clin Pract.* 2020 Sep 15. doi: 10.1111/ijcp.13707
49. Jovani V, Calabuig I, Peral-Garrido ML, Tovar-Sugrañes E, López-González MD, Bernabeu P, et al. Incidence of severe COVID-19 in a Spanish cohort of 1037 patients with rheumatic diseases treated with biologics and JAK-inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218152
50. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: A multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1544-1549. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218296
51. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallesse EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: A comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1156-1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888
52. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: A single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e549-e556. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30169-7
53. Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Molina Collada J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol Int.* 2020;40(10):1593-1598. doi: 10.1007/s00296-020-04676-4
54. Freitas Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodriguez-Rodriguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1393-1399. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217984
55. Nuño L, Novella Navarro M, Bonilla G, Franco-Gómez K, Aguado P, Peiteado D, et al. Clinical course, severity and mortality in a cohort of patients with COVID-19 with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1659-1661. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218054
56. Fernandez-Ruiz R, Masson M, Kim MY, Myers B, Haberman RH, Castillo R, et al. Leveraging the United States epicenter to provide insights on COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2020;72(12):1971-1980. doi: 10.1002/art.41450
57. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al. COVID-19 in patients with inflammatory arthritis: a prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2020;72(12):1981-1989. doi: 10.1002/art.41456
58. Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: first results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(4):748-753.
59. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, 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
60. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance; COVID-19 Global Rheumatology Alliance Consortium. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan 27. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
61. Saadoun D, Vieira M, Vautier M, Baraliakos X, Andreica I, da Silva JAP, et al. SARS-CoV-2 outbreak in immune-mediated inflammatory diseases: The Euro-COVIMID multicentre cross-sectional study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Apr 28. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00112-0
62. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 28. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
63. England BR, Roul P, Yang Y, Kail AC, Michaud K, Thiele GM, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: A National Veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheum.* 2021 May 5. doi: 10.1002/art.41800
64. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
65. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavorable outcome in hospitalized patients with rheumatic disease and COVID-19: First results of ReumaCoV Brasil Registry. *RMD Open.* 2021;7e0011461. doi: 10.1136/tmo-dopen-2020-001461
66. Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 28;keaa897. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
67. Attaoui M, Seidelin JB, Felding OK, Wewer MD, Vinther Arp LK, Sarikaya MZ, et al. Coronavirus disease 2019, immune-mediated inflammatory diseases and immunosuppressive therapies – A Danish population-based cohort study. *J Autoimmun.* 2021;118:102613. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102613
68. Peach E, Rutter M, Lanyon P, Grainge MJ, Hubbard R, Aston J, 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;60(4):1902-1909. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855
69. Hsu TY, D'Silva KM, Patel NJ, Wang J, Mueller AA, Fu X, et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: A retrospective, comparative cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 May 28. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00140-5
70. FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CR1/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2020;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
71. Tan EH, Sena AG, Prats-Urbe A, You SC, Ahmed WU, Kostka K, et al. COVID-19 in patients with autoimmune diseases: characteristics and outcomes in a multinational network of cohorts across three countries. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Mar 16. doi: 10.1093/rheumatology/keab250

72. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001464. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464
73. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
74. Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):851-861. doi: 10.1007/s00296-021-04803-9
75. Yang H, Xu J, Shi L, Duan G, Wang Y. Correspondence on «Prevalence and clinical outcome of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systemic reviews and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;0:1-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219821
76. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit Md, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):965-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233
77. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):362-365. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-365 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
78. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
79. Bilal J, Berlinberg A, Riaz IB, Faridi W, Bhattacharjee S, Ortega G, et al. Risk of infections and cancer in patients with rheumatologic diseases receiving interleukin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1913102. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13102
80. Lortholary O, Fernandez-Ruiz M, Baddley JW, Manuel O, Mariette X, Winthrop KL. Infectious complications of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis during targeted and biological therapies: A viewpoint in 2020. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1532-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217092
81. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
82. Calabrese LH, Calabrese C, Lenfant T, Kirchner E, Strand V. Infections in the era of targeted therapies: Mapping the road ahead. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:336. doi: 10.3389/fmed.2020.00336
83. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):71-72. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2
84. 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
85. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, Furst DE; CORONA Investigators. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785-791. doi: 10.1136/ard.2010.128637
86. Grainger R, Machado PM, Robinson PC. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(1):101657. doi: 10.1016/j.berh.2020.101657
87. 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
88. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др., по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al; on behalf of the Presidium of the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». Draft recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases (In Russ.)]. URL: <http://rheumatology.ru> (Дата доступа: ##.##.2021).
89. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева УИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН, и др. Профилактика, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М., 2021. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva UI, Bagenko SF, Baranov AA, Baranova NN, et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Moscow; 2021 (In Russ.)].
90. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):851-858. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217877
91. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596
92. Schulze-Koops H, Krüger K, Hoyer BF, Leipe J, Iking-Konert C, Specker C; Commission for Pharmacotherapy and the Board of Directors of the German Society for Rheumatology. Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in times of SARS-CoV-2 – Methodology, key messages and justifying information. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 27. doi: 10.1093/rheumatology/keab072
93. Richez C, Flipo RM, Berenbaum F, Cantagrel A, Claudépierre P, Debiais F, et al. Managing patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic: The French Society of Rheumatology answers to most frequently asked questions up to May 2020. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):431-437. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.006
94. Tam LS, Tanaka Y, Handa R, Chang CC, Cheng YK, Isalm N, et al. Care for patients with rheumatic diseases during COVID-19 pandemic: A position statement from APLAR. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(6):717-722. doi: 10.1111/1756-185X.13863
95. Seo MR, Kim JW, Park EJ, Jung SM, Sung YK, Kim H, et al. Korean College of Rheumatology working group. Recommendations for the management of patients with systemic rheumatic diseases during the coronavirus disease pandemic. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1317-1332. doi: 10.3904/kjim.2020.417
96. Saldarriaga Rivera LM, Fernández Ávila D, Bautista Molano W, Jaramillo Arroyave D, Bautista Ramírez AJ, et al. Recommendations on the management of adult patients with rheumatic diseases in the context of SARS-CoV-2/COVID-19 infection. Colombian Association of Rheumatology. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(6):437-446. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.011
97. Akintayo RO, Bahiri R, El Miedany Y, Olaosebikan H, Kalla AA, Adebajo AO, et al. African League Against Rheumatism (AFLAR) preliminary recommendations on the management of rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep 2:1-10. doi: 10.1007/s10067-020-05355-2
98. Price E, MacPhie E, Kay L, Lanyon P, Griffiths B, Holroyd C, et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(3):256-261. doi: 10.7861/clinmed.2020-0160

99. Beecker J, Papp KA, Dutz J, Vender RB, Gniadecki R, Cooper C, et al. Position statement for a pragmatic approach to immunotherapy in patients with inflammatory skin diseases during the coronavirus disease 2019 pandemic and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Feb 3. doi: 10.1111/jdv.17075
100. Barlow-Pay F, Htut TW, Khezrian M, Myint PK. Systematic review of immunosuppressant guidelines in the COVID-19 pandemic. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:2042098620985687. doi: 10.1177/2042098620985687
101. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar 17. doi: 10.1002/art.41734
102. Hazlewood GS, Pardo J, Barnabe C, Schieir O, Barber CEH, Bernatsky S, et al. Canadian Rheumatology Association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2021 May 15. doi: 10.3899/jrheum.210288
103. Santosa A, Xu C, Arkachaisri T, Kong KO, Lateef A, Lee TH, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in people with rheumatic disease: Developed by the Singapore Chapter of Rheumatologists. *Int J Rheum Dis*. 2021 May 10. doi: 10.1111/1756-185X.14107
104. Park JK, Lee EB, Shin K, Sung YK, Kim TH, Kwon SR, et al. Korean College of Rheumatology task force for COVID-19 vaccine guidance for patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Clinical guidance of the Korean College of Rheumatology. *J Korean Med Sci*. 2021;36(12):e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95
105. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and anti-rheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 12. doi: 10.1093/rheumatology/keab223
106. Soy M, Keser G, Atagunduz P, Mutlu MY, Gunduz A, Koybaşı G, Bes C. A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021 Mar 22:1-13. doi: 10.1007/s10067-021-05700-z
107. Furer V, Rondaan C, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Kapetanovic MC, et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001594. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001594
108. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, Carmagnola S, Clementi E, Danelli P, et al. How to manage COVID-19 vaccination in immune-mediated inflammatory diseases: An expert opinion by IMIDs Study Group. *Front Immunol*. 2021;12:656362. doi: 10.3389/fimmu.2021.656362
109. Hooijberg F, Boekel L, Vogelzang EH, Leeuw M, Boers M, van Vollenhoven R, et al. Patients with rheumatic diseases adhere to COVID-19 isolation measures more strictly than the general population. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e583-e585. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30286-1
110. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors; FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e419-e426. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
111. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Ahlenius GM, Baecklund E, et al.; ARTIS Study Group. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219845
112. Kow CS, Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int*. 2020;40:2117-2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0
113. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I, 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
114. Aviv R, Weber A, Anzum T, Federbush M, Horowitz D, Singas E. Prolonged COVID-19 disease in a patient with rheumatoid arthritis on rituximab therapy. *J Infect Dis*. 2021 May 8. doi: 10.1093/infdis/jiab248
115. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, Calabrese C, Calabrese LH. COVID-19 outcomes in patients undergoing B cell depletion therapy and those with humoral immunodeficiency states: A scoping review. *Pathog Immun*. 2021;6(1):76-103. doi: 10.20411/pai.v6i1.435
116. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kaili A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: A US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5(1):e000935. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000935
117. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-265. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9
118. George MD, Baker JF, Winthrop K, Hsu JY, Wu Q, Chen L, et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(11):870-878. doi: 10.7326/M20-1594
119. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Лила АМ. Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):340-343. [Karateev AE, Nasonov EL, Lila AM. Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):340-343 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-340-343
120. Kelleni MT. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110982. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110982
121. Baghaki S, Yalcin CE, Baghaki HS, Aydin SY, Daghan B, Yavuz E. COX2 inhibition in the treatment of COVID-19: Review of literature to propose repositioning of celecoxib for randomized controlled studies. *Int J Infect Dis*. 2020;101:29-32. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1466
122. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, et al.; ISARIC4C Investigators. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: A matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 May 7. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00104-1
123. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308. doi: 10.1371/journal.pmed.1003308
124. Kow CS, Hasan SS. The risk of mortality in patients with COVID-19 with pre-diagnosis use of NSAIDs: A meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2021 Apr 21:1-4. doi: 10.1007/s10787-021-00810-1
125. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-307. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4
126. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
127. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibi-

- tors and risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
128. Egeli BH, Sparks JA, Kim AHJ, Liew JW. Hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 and its potential cardiovascular toxicity: Hero or villain? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(1):101658. doi: 10.1016/j.berh.2020.101658
129. 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
130. Bansal P, Goyal A, Cusick A 4th, Lahan S, Dhaliwal HS, Bhyan P, et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med.* 2021;53(1):117-134. doi: 10.1080/07853890.2020.1839959
131. Ferreira A, Oliveira ESA, Bettencourt P. Chronic treatment with hydroxychloroquine and SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;93(2):755-759. doi: 10.1002/jmv.26286
132. Gentry CA, Humphrey MB, Thind SK, Hendrickson SC, Kurdgelashvili G, Williams RJ 2nd. Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e689-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30305-2
133. Rentsch CT, DeVito NJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: A population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(1):e19-e27. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30378-7
134. 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
135. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
136. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1036-1041. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834
137. Favalli EG, Bugatti S, Klersy C, Biggoggero M, Rossi S, De Lucia O, 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
138. Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL, Carmona L, Gianfrancesco M, Lawson-Tovey S, et al. Response to: "Correspondence on "Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry"" by Mulhearn et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 1. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134
139. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Pivonello R, 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
140. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
141. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2021;47(5):521-537. doi: 10.1007/s00134-021-06394-2
142. The REMAP-CAP Investigators, Gordon CA, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.01.07.21249390
143. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto 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. doi: 10.1101/2021.02.11.21249258
144. 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
145. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N. Tocilizumab in COVID-19: A meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med.* 2021 May 21:1-12. doi: 10.1007/s00134-021-06416-z
146. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.01.26.21250494
147. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
148. Chiu L, Chow R, Chiu N, Lo C-H, Aggarwal R, Lee J, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.02.02.21250960
149. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Бариситиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуноспалительных 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
150. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 11. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
151. 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
152. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2019:464. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines.* Moscow:GEOTAR-Media;2019:464 (In Russ.)].
153. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet.* 2020;396(10263):1614-1616. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32318-7
154. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):754-765. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001
155. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: A systematic review and meta-analyses. *J Med Virol.* 2021;93(4):2385-2395. doi: 10.1002/jmv.26740
156. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control.* 2021;49(6):694-700. doi: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
157. Boekel L, Hooijberg F, van Kempen ZLE, Vogelzang EH, Tas SW, Killestein J, et al. Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(4):e241-e243. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00037-0
158. Guidry JPD, Laestadius LI, Vraga EK, Miller CA, Perrin PB, Burton CW, et al. Willingness to get the COVID-19 vaccine with

- and without emergency use authorization. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):137-142. doi: 10.1016/j.ajic.2020.11.018
159. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shchelyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
 160. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shchelyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
 161. Schulze-Koops H, Specker C, Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: Considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open*. 2021;7(1):e001553. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001553
 162. Calabrese L, Winthrop KL. Rheumatology and COVID-19 at 1 year: Facing the unknowns. *Ann Rheum Dis*. 2021 March 3. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219957
 163. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: Evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220408.
 164. Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, El-Qunni AA, et al. Glucocorticoids and B cell depleting agents substantially impair immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2021 Apr 9. doi: 10.1101/2021.04.05.21254656
 165. Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, Ou MT, Werbel WA, Garonzik-Wang JM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220289
 166. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 11. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604
 167. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar 24. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
 168. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461
 169. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 25 May 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597
 170. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385
 171. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
 172. Goldman M, Hermans C. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: Possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Med*. 2021;18(5):e1003648. doi: 10.1371/journal.pmed.1003648.
 173. Dotan A, Shoenfeld Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. *J Autoimmun*. 2021;121:102663. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102663
 174. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
 175. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1
 176. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):401-404. [Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: An ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):401-404 (In Russ.)].
 177. Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(3):135-145. doi: 10.1038/nrrheum.2014.206
 178. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
 179. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open*. 2019;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-002-1598-8360>
Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>
Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>
Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7874-1679>
Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
Моисеев С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>
Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>