

Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы

Е.Л. Насонов^{1,2}, Б.С. Белов¹, А.М. Лиля^{1,3}, Е.С. Аронова¹, Г.И. Гриднева¹, А.В. Кудрявцева¹, Е.В. Сокол¹, А.В. Торгашина¹, И.Б. Виноградова⁴, Д.И. Абдулганиева⁵, А.Ю. Зименко⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ 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
⁴ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7
⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бултерова, 49
⁶БУ «Сургутская окружная клиническая больница» 628408, Российская Федерация, Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2

Представлены материалы Российской базы данных НИИР/APP-COVID-19, включавшей взрослых (старше 18 лет) пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), перенесших COVID-19 (coronavirus disease 2019), и обзор литературы, касающийся течения и исходов COVID-19 у пациентов с этими заболеваниями. С 17 июля 2020 г. по 23 апреля 2021 г. было получено и проанализировано 156 сообщений. Исследуемая группа была представлена преимущественно женщинами (75%). Средний возраст пациентов составил $52,0 \pm 14,8$ года, из них 53 (33,9%) пациента — в возрасте 60 лет и старше. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 были лихорадка (62,2%), кашель (40,4%), anosmia (37,8%), одышка (33,3%). В период течения COVID-19 компьютерная томография органов грудной клетки была выполнена у 143 пациентов. При оценке по «эмпирической» визуальной шкале 0-я стадия поражения легких отмечалась у 49 (34,3%) пациентов, 1-я — у 40 (28%), 2-я — у 35 (24,5%), 3-я — у 19 (13,2%), 4-я — у 0. В исследуемой группе благоприятный исход был отмечен у 137 (97,9%) пациентов. Летальный исход зарегистрирован у 3 пациентов. У 131 пациента было оценено влияние перенесенной COVID-19 на течение ИВРЗ: у 52 (39,7%) пациентов течение ИВРЗ ухудшилось, у 1 (0,8%) — улучшилось, у 78 (59,5%) влияния не отмечено. Данные литературы, касающиеся риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2, течения и исходов COVID-19 при ревматических и мышечно-скелетных заболеваниях, противоречивы, что диктует необходимость продолжения сбора данных, касающихся ревматологических проблем COVID-19, в российской популяции пациентов с учетом международного опыта.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, базисные противоревматические препараты, генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит

Для цитирования: Насонов Е.Л., Белов Б.С., Лилля А.М., Аронова Е.С., Гриднева Г.И., Кудрявцева А.В., Сокол Е.В., Торгашина А.В., Виноградова И.Б., Абдулганиева Д.И., Зименко А.Ю. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666–675.

COURSE AND OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: PRELIMINARY DATA FROM THE NIIR/APP-COVID-19 REGISTRY AND LITERATURE REVIEW

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Boris S. Belov¹, Aleksander M. Lila^{1,3}, Evgeniya S. Aronova¹, Galina I. Gridneva¹, Anastasia V. Kudryavtseva¹, Evgeniya V. Sokol¹, Anna V. Torgashina¹, Irina B. Vinogradova⁴, Diana I. Abduganieva⁵, Anna Yu. Zimenko⁶

The materials of the Russian NIIR/APP-COVID-19 database, which included adult (over 18 years old) patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD) who underwent COVID-19 (coronavirus disease 2019), and a literature review concerning the course and outcomes of COVID-19 in patients with these diseases, are presented. From July 17, 2020 to April 23, 2021, 156 messages were received and analyzed. The study group was represented mainly by women (75%). The average age of patients was 52.0 ± 14.8 years, of which 53 (33.9%) patients were aged 60 years and older. The most frequent clinical manifestations of COVID-19 were fever (62.2%), cough (40.4%), anosmia (37.8%), shortness of breath (33.3%). During the course of COVID-19, computed tomography of the chest organs was performed in 143 patients. When assessed on an “empirical” visual scale, stage 0 of lung lesion was observed in 49 (34.3%) patients, stage 1 in 40 (28%), stage 2 in 35 (24.5%), stage 3 in 19 (13.2%), stage 4 in 0. In the study group, a favorable outcome was observed in 137 (97.9%) patients. Fatal outcome was registered in 3 patients. The effect of COVID-19 on the course of IIRD was assessed in 131 patients: in 52 (39.7%) patients, the course of IIRD worsened, in 1 (0.8%) it improved, in 78 (59.5%) there was no effect. Literature data on the risk of infection with the SARS-CoV-2 virus, the course and outcomes of COVID-19 in rheumatic and musculoskeletal diseases are contradictory, which dictates the need to continue collecting data on the rheumatological problems of COVID-19 in the Russian patient population, taking into account international experience.

Key words: COVID-19, immunoinflammatory rheumatic diseases, disease modifying antirheumatic drugs, rheumatoid arthritis

For citation: Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, Sokol EV, Torgashina AV, Vinogradova IB, Abduganieva DI, Zimenko AYU. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666–675 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), спустя почти два года остается серьезной проблемой, несмотря на продолжающийся активный поиск эффективных мероприятий для ее контроля [1, 2]. Хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов (5–15%) развиваются тяжелая пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мульти-органной недостаточности [3, 4]. Патогенез COVID-19 связан с вирус-индуцированной «дисрегуляцией» врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующейся гиперпродукцией широкого спектра «провоспалительных», «антивоспалительных» и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления, «патогенных» антител к SARS-CoV-2 и ведущей к развитию COVID-19 ассоциированного гипервоспалительного синдрома (цитокиновый шторм) [5–7]. Изучение характера течения и исходов COVID-19 у пациентов с ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями (РМЗ) и особенно с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) проводится в большинстве стран мира и рамках международного исследования C19-GRA (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry) [8–11].

В июне 2020 г. было инициировано проспективное исследование (НИИР/APP-COVID-19). Целью исследования было накопление российского опыта, касающегося клинических особенностей, течения и исходов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, заболевшими COVID-19. Предварительные результаты данного исследования в сочетании с анализом международного опыта представлены в данной публикации.

Материал и методы

Российская база данных НИИР/APP-COVID-19 (июль 2020 г. – апрель 2021 гг) была сформирована на основании сообщений ревматологов о взрослых (старше 18 лет) пациентах с РМЗ, перенесших COVID-19 (<https://rheumatolog.su/science/oprosnik-COVID-19>). Сообщения были представлены в виде ответов на стандартизированный опросник, разработанный в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и состоящий из нескольких блоков информации, включающих данные о пациенте, перенесенном COVID-19, ИВРЗ и его лечении (см. Приложение). Информация о пациенте включала общие демографические данные (пол, возраст, статус

курения, коморбидные заболевания). Блок информации о COVID-19 содержал данные об анамнезе, клинике, методах верификации, результатах лабораторных и инструментальных методов обследования, в том числе компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ), лечении, исходе и возможных осложнениях COVID-19. Блок данных об ИВРЗ включал информацию о диагнозе пациента, давности заболевания, его активности на момент развития COVID-19 и влиянии коронавирусной инфекции на течение ИВРЗ, оцениваемом врачом. Блок информации о терапии ИВРЗ содержал данные о предшествующей вакцинации и медикаментозном лечении на момент развития COVID-19, включая глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), таргетные (т) БПВП и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При анализе результатов тяжесть COVID-19 рассматривали как условный совокупный показатель, включавший оценку степени поражения легких «эмпирическим» методом по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, наличие или отсутствие клинических симптомов и осложнений, а также исход заболевания.

Для статистической обработки была использована программа Statistica, версия 12 (StatSoft Inc., США). Результаты корреляционного анализа считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

При подготовке статьи мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), включавший все релевантные публикации до 1.11.2021. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями: («Rheumatic disease», или immunemediated rheumatic diseases, или «systemic autoimmune rheumatic diseases», или «arthritis», или «rheumatoid arthritis», или «lupus», или «systemic sclerosis», или «vasculitis») и («COVID-19», или «coronavirus disease 2019», или «SARS-CoV-2») и («biologics», или DMARDs, или «TNF inhibitors», или «JAK inhibitors» или «Rituximab»). Всего было идентифицировано 495 статей, касающихся частоты и исходов COVID-19 при ИВРЗ.

Результаты и обсуждение

В настоящее время проанализированы данные, касающиеся 156 пациентов, клинко-демографическая характеристика которых представлена в таблице 1.

Исследуемая группа была представлена преимущественно женщинами (75%). Средний возраст пациентов составил $52,0 \pm 14,8$ года, из них 53 (33,9%) пациента в возрасте 60 лет и старше. ИВРЗ были представлены большей частью (>68%) воспалительными заболеваниями

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

⁴Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Tret'yego Internatsionala str., 7

⁵Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Burlerova str., 49

⁶Surgut Regional Clinical Hospital 628408, Russian Federation, Surgut, Energetikov str., 24, корпус 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 21.09.2021
Принята 25.10.2021

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с РМЗ, заболевших COVID-19

Характеристика	Число больных, n (%)
Пол	
– женский	117 (75%)
– мужской	39 (25%)
Возраст	
– 18–44 года	50 (32,1%)
– 45–59 лет	51 (32,7%)
– 60–74 года	47 (30,1%)
– 75–90 лет	5 (3,2%)
– старше 90 лет	1 (0,6%)
– данные отсутствуют	2 (1,3%)
Ревматическое заболевание	
– ревматоидный артрит	69 (44,2%)
– анкилозирующий спондилит	27 (17,3%)
– синдром Шегрена	12 (7,7%)
– системная склеродермия	11 (7,1%)
– системная красная волчанка	11 (7,1%)
– псориатический артрит	10 (6,4%)
– дерматомиозит	5 (3,2%)
– системные васкулиты	5 (3,2%)
– подагра	2 (1,3%)
– другие	4 (2,5%)
Противоревматическая терапия	
– БПВП	46 (29,5%)
– ГИБП или таргетные БПВП	44 (28,2%)
– комбинация БПВП и ГИБП/таргетные БПВП	23 (14,7%)
– глюкокортикоиды	62 (39,7%)
– без терапии БПВП/ГИБП	43 (27,6%)
Основные коморбидные заболевания	
– гипертоническая болезнь	66 (42,3%)
– ишемическая болезнь сердца	22 (14,1%)
– сахарный диабет	13 (8,3%)
– ожирение (ИМТ \geq 30)	21 (13,5%)
Статус курения	
– курильщик	4 (2,6%)
– курильщик в прошлом	13 (8,3%)
– никогда не курили	111 (71,2%)
– неизвестно	28 (17,9%)
Активность ИВРЗ на момент развития COVID-19	
– высокая	25 (16,0%)
– умеренная	49 (31,4%)
– низкая	50 (32,1%)
– ремиссия	22 (14,1%)
– неизвестно	10 (6,4%)

Примечание: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ИМТ – индекс массы тела; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

суставов, включая ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА). Около трети случаев составляли другие системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ), в т. ч. синдром Шегрена (СШ), системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), дерматомиозит, системные васкулиты. Распределение больных по группам в зависимости от проводимой противовоспалительной терапии было примерно схожим (~30%). Среди коморбидных

заболеваний чаще встречалась гипертоническая болезнь ($p<0,001$), реже – ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и ожирение. Активность ИВРЗ на момент заболевания COVID-19 была оценена у 146 пациентов, из которых в 85% случаев имела место активность воспалительно-го процесса.

У 88 пациентов присутствовали те или иные клинические проявления COVID-19. Бессимптомное течение отмечалось у 15 пациентов. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 были лихорадка (62,2%), кашель (40,4%), аносмия (37,8%), одышка (33,3%), головная боль (26,3%), недомогание (25%), слабость (25%), ломота в теле (23,1%), миалгия (17,9%), артралгия (17,3%), дисгевзия (17,3%). В период развития COVID-19 компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) была выполнена у 143 пациентов. При оценке по «эмпирической» визуальной шкале нулевая стадия поражения легких отмечалась у 49 (34,3%) пациентов, 1-я – у 40 (28%), 2-я – у 35 (24,5%), 3-я – у 19 (13,2%), 4-я – у 0. Статистически значимых ассоциаций между КТ-стадией поражения легких и ревматологическим диагнозом, а также возрастом, полом, статусом курения, наличием коморбидных заболеваний и активностью ИВРЗ на момент дебюта COVID-19 выявлено не было.

Противовоспалительная терапия включала следующие препараты: гидроксихлорохин – 27 (17,3%) пациентов; тоцилизумаб – 10 (6,4%); барицитиниб – 3 (1,9%); олокизумаб – 2 (1,3%). Глюкокортикоиды *per os* получал 21 (13,5%) пациент, ГК парентерально – 32 (20,5%). Плазму от выздоровевших пациентов применяли у 3 (1,9%) больных, внутривенный иммуноглобулин – у 3 (1,9%). 17 (10,9%) больных не получали лечения, за исключением ухода.

Серьезные осложнения COVID-19 были отмечены в 3 случаях: синдром «цитокинового шторма» – у 2 (1,3%) пациентов, ОРДС – у 1 (0,6%) пациента. У всех пациентов заболевание закончилось выздоровлением. Летальный исход зарегистрирован у 3 пациентов (2 женщины, 1 мужчина; средний возраст – $63\pm 5,7$ года) с диагнозами АС, СКВ и РА. У 16 больных данные об исходе отсутствовали. В целом благоприятный исход был отмечен у 137 (97,9%) пациентов.

У 131 пациента было оценено влияние COVID-19 течение ИВРЗ: у 52 (39,7%) пациентов течение ИВРЗ ухудшилось, у 1 (0,8%) – улучшилось, у 78 (59,5%) состояние осталось без изменений. Установлено, что ухудшение течения ИВРЗ после перенесенного COVID-19 ассоциировалось с курением ($r=0,18$; $p<0,05$), высокой активностью ИВРЗ на момент развития инфекции ($r=-0,3$; $p<0,05$) и такими проявлениями COVID-19, как лихорадка ($r=0,18$; $p<0,05$), кашель ($r=0,24$; $p<0,05$), головная боль ($r=0,27$; $p<0,05$), боль в суставах ($r=0,22$; $p<0,05$) и миалгия ($r=0,3$; $p<0,05$). Связь между течением ИВРЗ на фоне COVID-19 и проводимой терапией отсутствовала.

Отдельно проанализирована группа пациентов с бессимптомным течением COVID-19, которая включала 15 пациентов, преимущественно молодых женщин (86,7%); медиана возраста – 41 [41; 48] год. Среди них РА был у 5 пациентов, СКВ – у 2, АС – у 1, синдром Шегрена – у 3, ССД – у 1, дерматомиозит – у 2, псориатический артрит – у 1. Активность ИВРЗ на момент заболевания COVID-19 была низкой у 6 (40%) пациентов и умеренной – у 7 (46,7%), еще 2 (13,3%) пациента находились в ремиссии. Коморбидные заболевания имели место у 4 пациентов:

сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — у 1 пациентки (70 лет), артериальная гипертензия и коморбидное ожирение — у 1 пациентки (75 лет), интерстициальное заболевание легких — у 1 пациентки, кожный псориаз — у 1 пациентки. В 5 случаях диагноз COVID-19 был установлен на основании результата ПЦР РНК SARS-CoV-2, в 5 случаях — на основании клинических симптомов в сочетании с выявлением типичных изменений при КТ легких, у 2 пациентов — на основании обнаружения IgG и IgM антител к SARS-CoV-2.

Данные литературы, касающиеся характера течения, факторов риска и летальности у пациентов с РМЗ, перенесших COVID-19, проведенных в разных странах мира, характеризуются чрезвычайным разнообразием (табл. 2).

Очевидно, что на результаты и выводы влияют тип исследования (перекрестное, когортное, проспективное, ретроспективное, регистры, и др.), особенности популяций пациентов (все РМЗ, только ИВРЗ или САРЗ), структура (и выборка) групп сравнения и, вероятно, региональные

Таблица 2. Исходы у пациентов с ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями, заболевших COVID-19

Авторы	Тип исследования	Заболевания (n)	Результаты	Летальность
Исследования				
Haberman R.H., et al. [12]	Проспективное, когортное (США)	РА, СпА (n=103)	· Риск госпитализации: ГК (RR=26,22); ингибиторы JAK (RR=10,23)	4%
Fernandez-Gutierrez B., et al. [13]	Проспективное, когортное (Испания)	РМЗ (n=3951)	· Частота госпитализации — 1,5% · Риск госпитализации: ГК (RR=1,7), ингибиторы ФНО-α (RR=0,3)	нд
Topless R.K., et al. [14]	Ретроспективное, когортное (США)	РМЗ (n=5409); контроль (n=473139)	нд	РА (RR=1,90)
Constantino F., et al. [15]	Перекрестное (Франция)	РМЗ (СпА, РА, ПсА) (n=655)	· Частота госпитализации — 0,8%	0
Ferri C., et al. [16]	Перекрестное (Италия)	РМЗ (n=1641)	нд	0,06%
Conway R., et al. [17]	Регистр (C19-GRA, Ирландия)	РМЗ (n=105)	· Частота госпитализации — 45,5% · Риск госпитализации: возраст (OR=1,06), коморбидность (OR=1,93), прием ГК (OR=15,01)	9,5%
D'Silva K.M., et al. [18]	Многоцентровое (электронная база данных, Канада)	САРЗ (n=2379)	· Риск госпитализаций (RR=1,14), поступление в ОИТ (RR=1,320), ОПН (RR=1,81), венозный тромбоз (RR=1,74) · Отсутствие риска ИВЛ и летальности	нд
Giafrancesco M., et al. [8]	Регистр C19-GRA (40 стран)	РМЗ (n=600)	· Тяжелое течение — нд; госпитализация — 46,0% · Риск госпитализации: прием ГК ≥10 мг/сут. (OR=2,05) · Отсутствие связи: монотерапия сБПВП, комбинированная терапия БПВП с ГИБП и тБПВП прием НПВП · Снижение риска госпитализации: лечение ингибиторами ФНО-α (OR=0,40)	9,0%
Strangfeld A., et al. [9]	Регистр C19-GRA	РМЗ (n=3729)	· Тяжелое течение — нд; госпитализация — 49,0% · Риск летальности (по сравнению с монотерапией МТ): 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; OR=2,22), СУЛЬФ (OR=3,6), отсутствие приема БПВП (OR=2,11)	10,5%
Sparks J.A., et al. [10]	Регистр C19-GRA	РА (n=2896)	· Частота госпитализации — 21% · Тяжелое течение (по сравнению с лечением ингибиторами ФНО-α): РТМ (OR=4,15); ингибиторы JAK (OR=2,06) · Отсутствие связи: АБЦ, ингибиторы ИЛ-6	5,5%
England D.R., et al. [19]	Когортное (США)	РА (n=33886); контроль (n=33886)	· Риск заболеть COVID-19 (HR=1,25) · Риск госпитализации или летальности (HR=1,35) · Риск госпитализации или летальности: прием БПВП, ГК; отсутствие риска: обнаружение АЦБ, коморбидность	нд
Marques C.D.L., et al. [20]	Многоцентровое, наблюдательное, когортное (ReumaCoV Brasil registry, Бразилия)	РМЗ (n=334)	· Тяжелое течение — нд; госпитализация — 33,0% · Пребывание в ОИТ (33%), ИВЛ (15%) · Риск летальности: возраст старше 50 лет, лечение ГК и ЦФ	8,4%
Cordtz R., et al. [21]	Когортное (Дания)	РМЗ (n=58052); популяционный контроль (n=4,5 млн)	· Риск госпитализаций (HR=1,46) — РА (n=22440; HR=1,72) — СВ (n=4072; HR=1,82) · Потребность в госпитализации не зависела от лечения ингибиторами ФНО-α, ГХ и ГК · Риск тяжелого течения COVID-19: РА (HR=1,43)	нд
Attauabi M., et al. [22]	Когортное, популяционное (Дания)	РМЗ (n=20513; 328 — с COVID-19); контроль (n=583788; 10792 — с COVID-19)	· Тяжелое течение — нд, госпитализация — 41,8% · Риск госпитализации (31,1% против 18,6%; p<0,01) · Риск тяжелого течения: ГК (OR=3,56), иммуносупрессивная терапия (OR=3,59) · Снижение риска тяжелого течения: ГИБП (OR=0,47)	9,8% против 4,3% (p<0,01)

Авторы	Тип исследования	Заболевания (n)	Результаты	Летальность
Hsu T.Y.-T., et al. [23]	Ретроспективное, сравнительное	PM3 (n=57); контроль (n=232)	Пациенты с ИБПЗ по сравнению с контролем · Риск перевода в ОИТ (OR=2,08) · Риск ИВЛ (OR=2,60) · Риск госпитальной летальности (OR=1,78) Пациенты с ИБПЗ, соответствующие критериям COVID-19 гипервоспалительного синдрома (индекс тяжести >2): риск перевода в ОИТ (OR=3,45); риск ИВЛ (OR=66,20) · Риск госпитальной летальности (OR=16,37)	нд
FAI2R/SFR/SNFM/ SOFREMIP/CRI/ IMIDIATE consortium and contributors [24]	Когортное (Франция)	PM3 (n=694); контроль (n=175)	· Тяжелое течение – 12,5%, госпитализация – 37,0% · Риск летальности (OR=1,45) · Тяжелое течение COVID-19: возраст (OR=1,08), АГ (OR=1,86), ИМТ (OR=1,07), прием ГК (OR=1,97), ММФ (OR=6,6), РТМ (OR=4,21)	8,3%
Tan E.H., et al. [25]	Мультинациональное, сетевое, когортное (США, Испания, Южная Корея)	Аутоиммунные заболевания (n=133598; 48148 – с COVID-19); контроль (n=70660; грипп)	· Частота ОРДС (4,3% против 2,2%)	24,6% АИЗ против 6,3% в контроле
Hasseli R., et al. [26]	Регистр (Германия)	PM3 (n=468; 48% – с РА)	· Риск госпитализации: возраст >65 лет (OR=2,24), КВЗ (OR=3,36), ИЗЛ/ХОБЛ (OR=2,97), ОПН (OR=2,96), умеренная/ высокая активность (OR=1,96), прием ГК (>5 мг/сут.) (OR=3,67)	нд
Gamboa-Cárdenas R.V., et al. [27]	Проспективное (Перу)	САРЗ (n=1148; 154 – с COVID-19)	· Частота госпитализации – 21,4% · Риск госпитализации: возраст (OR=1,06), АГ (OR=3,95), злокачественные новообразования (OR=9,0), число пораженных органов (OR=2,26), поздний диагноз COVID-19 (OR=1,36)	нд
Esatoglu S.N., et al. [28]	Когортное (Турция)	PM3 (n=167)	· Выздоровление (14,5%), госпитализация (85,5%), кислородная поддержка (85,5%), ОИТ (13%) · Риск неблагоприятного исхода: ГК (OR=4,53), ХЗП (OR=12,8%), ХЗЛ (OR=2,66), ожирение (OR=3,7) · Терапия: ГИБП (нд), БПВП (RR=0,36)	10%
Pablos J.L., et al. [29]	Сравнительное, когортное (Испания)	PM3 (n=228); контроль (n=228)	· Госпитализация – 71,1%, тяжелое течение – 13,5% · Тяжелое течение COVID-19 (31,6% при PM3 против 28,1% в контроле) · Риск тяжелого течения COVID-19: возраст (OR=4,83), мужской пол (OR=1,93), СЗСТ (OR=1,82)	18,1%
Montero F., et al. [30]	База данных (Испания)	PM3 (n=62)	· Госпитализация – 67,7% · Риск госпитализации: мужской пол (OR=8,63), ИЗЛ (OR=27,47), прием ГК (OR=9,95)	нд
Freites Nuñez D.D., et al. [31]	Наблюдательное (Испания)	PM3 (n=123)	· Тяжелое течение – нд; госпитализация – 43,9% · Риск госпитализации: пожилой возраст (OR=1,08), АРЗ (OR=3,55 против не-АРЗ)	22,2%
Mena-Vázquez N., et al. [32]	Многоцентровое наблюдательное (Испания)	PM3 (n=78); контроль (n=78; COVID-19)	· Риск летальности: возраст (OR=1,1) · Риск госпитализаций: возраст (OR=1,1), АГ (OR=3,9)	нд
Bakasis A.D., et al. [33]	Наблюдательное (Греция)	САРЗ, заболевшие COVID-19 (n=77)	· Госпитализация – 23,3%, тяжелое течение – нд · Тяжесть COVID-19: ГК (60,0% против 29,9%; p<0,003); ММФ (40,0% против 7,5%; p=0,003); РТМ (10,0% против 0%; p=0,009) · Риск госпитализации: пожилой возраст (OR=1,09), заболевания легких (OR=6,43)	1,3%
Serling-Boyd N., et al. [34]	Когортное (США)	PM3, заболевшие COVID-19 (n=143); контроль (n=688)	· Риск госпитализации (HR=0,87), ОИТ (HR=1,27), летальности (HR=1,02), ИВЛ (HR=1,51)	нд
Scirè C.A., et al. [35]	Регистр CONTROL-19 (C19-GRA, Италия)	PM3 (n=232)	· Тяжелое течение – нд; госпитализация: 69,8%	19,0%
Raiker R., et al. [36]	Сравнительное, когортное (США)	РА (n=9730); контроль (n=656979; COVID-19)	· Увеличение риска летальности (RR=2,11), госпитализации (RR=1,60), ОИТ (RR=1,86), ИВЛ (RR=1,62), ОРДС (RR=1,89), ОПН (RR=2,13), тяжелого течения COVID-19 (RR=1,89), ишемического инсульта (RR=2,62), венозных тромбозов (RR=2,30), сепсиса (RR=1,97) (без поправки на возраст и коморбидность); венозных тромбозов (RR=1,18) и сепсиса (RR=1,97) (с поправкой на возраст и коморбидность) · Риск госпитализаций: связан с лечением РТМ, ингибиторами ИЛ-6; не связан с лечением ингибиторами JAK, абатацептом и ингибиторами ФНО-α	нд

Авторы	Тип исследования	Заболевания (n)	Результаты	Летальность
Alzahrani Z.A., et al. [37]	Ретроспективное (Саудовская Аравия)	PM3 (n=47)	· Тяжелое течение – 19,1%, госпитализация – 48,9%	2,1%
Schmajuk G., et al. [38]	Ретроспективное, когортное (США)	PM3 (n=501); контроль (n=25615)	· Тяжелое течение: PM3 – 37,7%, контроль – 28,5% · Госпитализация, летальность: ГК≤10 мг/сут. (OR=1,33); ГК≥10 мг/сут. (OR=1,29)	6,4% против 4,5% в группе контроля
Bertoglio I.M., et al. [39]	Перекрестное (Бразилия)	СКВ (n=319); контроль (n=251800)	· Риск летальности (RR=1,738) и неблагоприятного исхода (RR=1,391) · Риск летальности (RR=2,205) и неблагоприятного исхода (RR=1,654) при СКВ по сравнению с другими коморбидными заболеваниями	40,3%
Raiker R., et al. [40]	Ретроспективное (сеть TriNetX)	СКВ с COVID-19 (n=2140); СКВ без COVID-19 (n=29853); контроль (n=732291)	· Летальность при СКВ с COVID-19 против СКВ без COVID-19 (RR=1,26) · СКВ с COVID-19: риск госпитализаций (RR=1,28), ИВЛ (RR=1,58), инсульта (RR=2,18), венозных тромбозов (RR=2,22), сепсиса (RR=1,37) (p<0,001 во всех случаях) · Волчаночный нефрит с COVID-19: риск госпитализаций (RR=1,36), ОПН (RR=2,32), сепсиса (RR=2,07)	нд
Bachiller-Corral J., et al. [41]	Ретроспективное (Испания)	PM3 (n=41); COVID-19 (n=2315)	· Риск госпитализации пациентов с PM3 по сравнению с контролем (OR=1,91): РА (OR=2,021), СКВ (OR=3,38), СШ (OR=4,90), СВ (OR=3,90), РПМ (OR=2,21); лечение PTM (OR=12,88), ингибиторами JAK (OR=7,36), ингибиторами ФНО-α (OR=0,88)	24,3%
Regierer A.C., et al. [42]	Регистр (German COVID-19-RMD, Германия)	PM3 (n=2274)	· Тяжесть COVID-19: возраст старше 65 лет (OR=2,6), мужской пол (OR=1,7), PTM (OR=5,4), ингибиторы JAK (OR=1,8); ингибиторы ФНО-α (OR=0,6); ГК 0 мг/сут. + низкая/умеренная активность (OR=1); ГК<10 мг/сут. + низкая/умеренная активность (OR=1,6); ГК>10 мг/сут. + низкая/умеренная активность (OR=4,6); ГК 0 мг/сут. + умеренная/высокая активность (OR=2,0); ГК<10 мг/сут. + умеренная/высокая активность (OR=2,4); ГК>10 мг/сут. + умеренная/высокая активность (OR=5,3)	3,6%
Bower H., et al. [43]	Национальный мультирегистр (Швеция)	РА (n=53455); другие хронические артриты (n=57112). Популяционный контроль	· Госпитализация (все): РА (9,9% против 5,9%; HR=1,21); другие ХА (6,5% против 4,3%; HR=1,16); PTM (HR=1,25) · Госпитализация (COVID-19): РА (0,7% против 0,4%; HR=1,40); другие ХА (0,4% против 0,3%; HR=1,20); PTM (HR=1,03), ингибиторы JAK (HR=2,72) · Поступление в ОИТ (COVID-19): РА (0,06% против 0,04%; HR=1,53); другие ХА (0,02% против 0,03%; HR=0,76) · Летальность (все): РА (1,8% против 0,9%; HR=1,18); другие ХА (0,6% против 0,4%; HR=0,98); PTM (HR=2,52), ингибиторы JAK (HR=1,30) · Летальность (COVID-19): РА (0,30% против 0,11%; HR=1,27); другие ХА (0,05% против 0,04%; HR=0,83); PTM (HR=3,20), ингибиторы JAK (HR=10,03)	
Peach E., et al. [44]	Когортное (Великобритания)	CAP3 (n=168691)	· У пациентов с CAP3 – увеличение риска летальности, связанной с COVID-19, в возрасте около 35 лет, чаще у женщин, в то время как в общей популяции – увеличение риска в возрасте >55 лет, чаще у мужчин	
Rutter M., et al. [45]	Госпитальная статистика (Великобритания)	CAP3 (n=168680)	· Частота COVID-19 ПЦР – 1,11%: ASIR – в 1,54 выше, чем в популяции · Летальность – 0,42%: в 2,41 раза выше, чем в популяции	
Williamson E.J., et al. [46]	Аналитическая платформа OpenSAFELY (Великобритания)	Популяция пациентов с COVID-19 (n=17287392)	· Летальность связана с мужским полом (HR=1,59), возрастом, сахарным диабетом, тяжелой астмой, РА, СКВ, псориазом (HR=1,33)	
Wegrzyn L., et al. [47]	Когортное (электронная база данных, США)	РА (n=910)	Частота госпитализации: · ГИБП (не ингибиторы ФНО-α) – 43%, сБПВП – 28%, ингибиторы JAK – 19%, ингибиторы ФНО-α – 17% · Прием ингибиторов JAK (aOR=0,32) и ингибиторов ФНО-α (aOR=0,34) ассоциировался со снижением риска госпитализаций по сравнению с ГИБП (не ингибиторы ФНО-α)	
Chuo C.-Y., et al. [48]	Ретроспективное (сеть TriNetX)	Основная группа (n=1014; РА); контроль (n=3024). Подгруппа с РА (n=249); контроль (n=745)	· Риск госпитализации или летальности (основная группа): РА – 24,6% (OR=1,08), контроль – 23% · Риск ИВЛ (подгруппа): РА – 18,8% (OR=0,94), контроль – 18,1% · Риск летальности (подгруппа): РА – 14,5% (OR=0,86), контроль – 14,4%	
Метаанализы				
Akiyama S., et al. [49]	62 исследования	Аутоиммунные заболевания (n=319026)	· Риск COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях по сравнению с популяцией (OR=2,19; p=0,038) · Прием ГК ассоциировался с увеличением риска тяжелого течения COVID-19; лечение сБПВП и тБПВП – со снижением риска тяжелого течения COVID-19	

Авторы	Тип исследования	Заболевания (n)	Результаты	Летальность
Wang Q., et al. [50]	20 исследований	PM3, заболевшие COVID-19 (n=2000)	· Риск заболеть COVID-19 по сравнению с популяцией (OR=1,53; p=0,0001) · Риск госпитализаций (OR=1,36; p=0,247), поступления в ОИТ (OR=1,94; p=0,098) и летального исхода (OR=1,29; p=0,248) · Риск госпитализации связан с пожилым возрастом и коморбидными заболеваниями; лечение ингибиторами ФНО-α ассоциируется со снижением риска госпитализации	
Yang H., et al. [51]	50 исследований	COVID-19 (n=307828)	· Увеличение риска летальности у пациентов с АИЗ (p<0,001) по сравнению с пациентами без АИЗ (p<0,001)	

Примечание. РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартрит; ГК – глюкокортикоиды; RR – относительный риск (relative risk); JAK – Янус-киназа (Janus-kinase); PM3 – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; нд – нет данных; ПсА – псориатический артрит; C19-GRA – COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry; OR – отношение шансов (odds ratio); CAP3 – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОПН – острая почечная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СБВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; ББВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные базисные препараты; ТБВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; КВЗ – кардиоваскулярные заболевания; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; РТМ – ритуксимаб; АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин А; СУЛЬФ – сульфасалазин; АБЦ – абатацепт; ИЛ – интерлейкин; HR – отношение рисков (hazard ratio); АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам; СВ – системные васкулиты; ГХ – гидроксихлорохин; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; АИЗ – аутоиммунные заболевания; ХЗП – хронические заболевания почек; ХЗЛ – хронические заболевания легких; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; АРЗ – аутоиммунное ревматическое заболевание; СКВ – системная красная волчанка; СШ – синдром Шегрена; РПМ – ревматическая полимиалгия; ХА – хронические артриты; ASIR – age-standardised infection rate; aOR – отношение скорректированных шансов (adjusted odds ratio).

особенности организации медицинской помощи пациентам как с COVID-19, так и с РМЗ в разных странах мира.

У пациентов с ИВРЗ пожилой возраст, мужской пол, необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология (при ИВРЗ встречается чаще, чем в популяции) [52, 53] потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к SARS-CoV-2 (и сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям) и риску тяжелого течения COVID-19 [9, 16, 17, 20, 21, 24, 26, 27, 29–33, 42, 45, 49, 50]. В Великобритании в период первой волны пандемии COVID-19 у пациентов с CAP3 риск инфекции SARS-CoV-2 был на 54% выше, чем в популяции, и сопровождался 2-кратным увеличением летальности от осложнений COVID-19 [45]. По данным метаанализа, риск заболеть COVID-19 у пациентов с CAP3 выше (отношение шансов (OR, odds ratio) – 2,19), чем у пациентов без этих заболеваний [49]. Однако, по данным других исследований, частота инфекции SARS-CoV-2 при ИВРЗ не отличалась или была ниже, чем в популяции, и не зависела от приема противовоспалительных препаратов (включая гидроксихлорохин) [54–57]. Следует иметь в виду, что пациенты с ИВРЗ более строго придерживаются рекомендаций по профилактике инфицирования SARS-CoV-2 (самоизоляция, социальное дистанцирование, и др.) [58]. У пациентов с CAP3 увеличение риска летальности, связанной с COVID-19, чаще имеет место у женщин в возрасте около 35 лет, в то время как в общей популяции увеличение летальности от COVID-19 характерно для мужчин старше 55 лет [44]. По данным исследования OpenSAFELY, летальность у пациентов с РА, СКВ и псориазом на 14% выше, чем в популяции [46].

Наиболее частыми формами коморбидной патологии у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19, были заболевания сердечно-сосудистой (37%) и эндокринной (25%) систем, патологии легких (23%), реже – заболевания почек (11%) и печени (6%) [59]. Это соответствует данным широкомасштабного популяционного исследования (n=10131), свидетельствующего о том, что риск летальности был связан с возрастом и высокими значениями индекса коморбидности (Charlson) (aHR=1,93), мужским полом (aHR=2,07), сахарным диабетом (aHR=1,40), артериальной гипертензией (aHR=1,30) [60].

Наряду с классическими факторами риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИВРЗ тяжелое течение

COVID-19 и летальность связаны с активностью воспаления, иммуносупрессивной терапией, в первую очередь ГК [8, 12, 13, 17, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 33, 38, 42], ритуксимабом [9, 10, 24, 33, 36, 41–43, 61] и, вероятно, ингибиторами JAK [10, 12, 41–43]. Следует, однако, подчеркнуть, что, хотя длительная терапия ГК (>10 мг/сут.) является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, нельзя исключить, что факт приема ГК является «суррогатным» показателем (confounding by indication) воспалительной активности ИВРЗ [62]. По данным немецкого регистра, у пациентов с ИВРЗ риск тяжелого течения COVID-19 нарастал в зависимости от активности заболеваний и дозы ГК [42]. С другой стороны, лечение ингибиторами ФНО-α ассоциируется со снижением риска тяжелого течения COVID-19 [8, 13, 41, 42, 47, 50]. Представляют интерес данные об удвоении риска летальных исходов у пациентов с СКВ, заболевших COVID-19, по сравнению с популяционным [40]. Тяжелое течение COVID-19 может быть связано с гиперэкспрессией гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 при СКВ, что приводит к увеличению риска инфекции SARS-CoV-2 [63] и вирус-индуцированному иммунотромбозу, характерному как для COVID-19, так и для СКВ [7, 64]. Кроме того, у пациентов с СКВ, заболевших тяжелым COVID-19, еще до начала заболевания выявляются нейтрализующие анти-ИФН-α [65], которым придают важное патогенетическое значение в развитии тяжелого COVID-19 [66].

В целом полученные данные не дают окончательного ответа на вопрос о взаимоотношениях между инфекцией SARS-CoV-2, развитием COVID-19, течением исходами ИВРЗ. Это диктует необходимость расширения российской базы данных НИИР/APP-COVID-19 в контексте накопления мирового опыта, касающегося проблем COVID-19 в ревматологии.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3).

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.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю признательность всем коллегам, поддерживавшим инициативу НИИР/APP и приславшим данные на пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белов БС, Лиля 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
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
4. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMc2009575
5. 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
6. 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
7. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем 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
8. 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
9. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Mateurs EF, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. 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;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
10. 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;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
11. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry, anti-IL-6 therapy, shared decision-making and patient outcomes. Response to: 'Correspondence on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco et al. Compassionate use of tocilizumab in severe COVID-19 with hyperinflammation prior to advent of clinical trials – A real-world district general hospital experience' by Khan et al, 'Comment on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco M, et al' by Andreica et al and 'COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune diseases treated with immunomodulatory drugs' by Ansarin et al. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 12;annrheumdis-2020-218713. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218713
12. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al.; NYU WARCOV Investigators. 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*. 2020;72(12):1981-1989. doi: 10.1002/art.41456
13. Fernandez-Gutierrez B, Leon L, Madrid A, Rodriguez-Rodriguez L, Freitas D, Font J, et al. Hospital admissions in inflammatory rheumatic diseases during the peak of COVID-19 pandemic: Incidence and role of disease-modifying agents. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X20962692. doi: 10.1177/1759720X20962692
14. Topless RK, Phipps-Green A, Leask M, Dalbeth N, Stamp LK, Robinson PC, et al. Gout, rheumatoid arthritis, and the risk of death related to coronavirus disease 2019: An analysis of the UK biobank. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(5):333-340. doi: 10.1002/acr2.11252
15. Costantino F, Bahier L, Tarancón LC, Leboime A, Vidal F, Bessalah L, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: Clinical features, risk factors and treatment adherence. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105095. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105095
16. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al. COVID-19 & ASD Italian Study Group. 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
17. Conway R, Nikiphorou E, Demetriou CA, Low C, Leamy K, Ryan JG, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Predictors of hospitalization in patients with rheumatic disease and COVID-19 in Ireland: Data from the COVID-19 global rheumatology alliance registry. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(2):rkab031. doi: 10.1093/rap/rkab031
18. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, Choi HK. 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
19. England DR, Roil P, Yang Y, Lalil AC, Michaud K, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: A National Veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheum*. 2021;10.1002/art.41800. doi: 10.1002/art.41800
20. 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;7:e0011461. doi: 10.1136/tmo-dopen-2020-001461
21. Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(S1):159-167. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
22. Attauabi 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
23. Hsu TY-T, D'Silva KD, 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;3(9):e638-e647. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00140-5
24. FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/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
25. 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;60(S1):SI37-SI50. doi: 10.1093/rheumatology/keab250
26. 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
27. Gamboa-Cárdenas RV, Barzola-Cerrón S, Toledo-Neira D, Reátegui-Sokolova C, Pimentel-Quiroz V, Zevallos-Miranda F, et al. Predictors of hospitalization for COVID-19 in patients with autoimmune rheumatic diseases: Results from a community cohort follow-up. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4725-4734. doi: 10.1007/s10067-021-05833-1
28. Esatoglu SN, Tascilar K, Babaoğlu H, Bes C, Yurttaş B, Akar S, et al.; Turkish Society for Rheumatology COVID-19 Registry Investigators. COVID-19 among patients with inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2021;12:651715. doi: 10.3389/fimmu.2021.651715
29. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. RIER investigators group. 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
30. Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Collada JM, 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
31. Freitas Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodríguez-Rodríguez 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
32. Mena-Vázquez N, Manrique Arijá S, Rojas-Giménez M, Raya-Álvarez E, Velloso-Feijó ML, López-Medina C, et al. Hospitalization and mortality from COVID-19 of patients with rheumatic inflammatory diseases in Andalusia. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;S2173-5743(21)00162-3. doi: 10.1016/j.reuma.2021.02.006
33. Bakasis AD, Mavragani CP, Boki KA, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, Stergiou IE, et al. COVID-19 infection among autoimmune rheumatic disease patients: Data from an observational study and literature review. *J Autoimmun*. 2021;123:102687. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102687
34. Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TY, Wallwork R, Fu X, Gravalles EM, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):660-666. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219279
35. Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, et al.; Italian Registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). 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.
36. Raiker R, DeYoung C, Pakhchanian H, Ahmed S, Kavadichanda C, Gupta L, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter research network study in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):1057-1066. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.010
37. Alzahrani ZA, Alghamdi KA, Almaqati AS. Clinical characteristics and outcome of COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2021;41(6):1097-1103. doi: 10.1007/s00296-021-04857-9
38. Schmajuk G, Montgomery AD, Leonard S, Li J, Gianfrancesco M, Seet A, et al. Factors associated with hospitalization and death after COVID-19 diagnosis among patients with rheumatic disease: An analysis of veterans affairs data. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(11):796-803. doi: 10.1002/acr2.11328
39. Bertoglio IM, de Lucena JM, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, et al. Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: Nation-wide cross-sectional observational study of 252199 patients. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(11):804-811. doi: 10.1002/acr2.11329
40. Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S, et al. Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun*. 2021 Oct 9:102730. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102730
41. Bachiller-Corral J, Boteanu A, Garcia-Villanueva MJ, de la Puente C, Revenga M, Diaz-Miguel MC, et al. Risk of severe COVID-19 infection in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2021;48(7):1098-1102. doi: 10.3899/jrheum.200755
42. Regierer AC, Hasseli R, Schäfer M, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open*. 2021;7(3):e001896. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001896
43. 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;80(8):1086-1093. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219845
44. Peach E, Rutter M, Lanyon P, Grainge MJ, Hubbard R, Aston J, et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared with the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1902-1909. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855
45. Rutter M, Lanyon PC, Grainge MJ, Hubbard R, Peach E, Bythell M, et al. COVID-19 infection, admission and death amongst people with rare autoimmune rheumatic disease in England. Results from the RECORDER project. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 26:keab794. doi: 10.1093/rheumatology/keab794
46. 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
47. Wegrzyn L, Winthrop K, Kim S, Ye Y, Huisingh C, Krueger W, et al. Real world population-based assessment of COVID-19 out-

- comes among rheumatoid arthritis patients using biologic or synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):886.
48. Chuo C-Y, Yau V, Madhavan S, Tsai L, Chia J. Risk of severe COVID-19 outcomes among patients with rheumatoid arthritis in the United States. *medRxiv.* 2021.07.09.21260106. doi: 10.1101/2021.07.09.21260106
49. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct 13;annrheumdis-2020-218946. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. Yousefghahari B, Navari S, Sadeghi M, Soleimaniamiri S, Soleimaniamiri M, Heidari B, et al. Risk of COVID-19 infection in patients with rheumatic disease taking disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4309-4315. doi: 10.1007/s10067-021-05779-4
55. Jung SY, Kim MS, Kim MC, Choi SH, Chung JW, Choi ST. Effect of hydroxychloroquine pre-exposure on infection with SARS-CoV-2 in rheumatic disease patients: A population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):611-617. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.003
56. Guillaume D, Magalie B, Sina E, Imène SM, Frédéric V, Mathieu D, et al. Antirheumatic drug intake influence on occurrence of COVID-19 infection in ambulatory patients with immune-mediated inflammatory diseases: A cohort study. *Rheumatol Ther.* 2021 Sep 16:1-9. doi: 10.1007/s40744-021-00373-1
57. Moradi S, Masoumi M, Mohammadi S, Vafaeimanesh J, Mohseni M, Mahdavi H, et al. Prevalence of coronavirus disease 2019 in rheumatic patients and evaluation of the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):919-923. doi: 10.1007/s11739-020-02535-5
58. Hooijberg F, Boekel L, Vogelzang EH, Leeuw M, Boers M, van Vollenhofen 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
59. Zhu Y, Zhong J, Dong L. Epidemiology and clinical management of rheumatic autoimmune diseases in the COVID-19 pandemic: A review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:725226. doi: 10.3389/fmed.2021.725226
60. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10 131 US veterans with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2022310. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.22310
61. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуно-спалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
62. 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;annrheumdis-2021-220134. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134
63. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol.* 2020;215:108410. doi: 10.1016/j.clim.2020.108410
64. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина 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
65. Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon-alpha autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv.* 2020;2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
66. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585

Скачать текст Приложения: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-6-suppl>

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
 Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>
 Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Аронова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>
 Гряднева Г.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>
 Кудрявцева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-432X>
 Сокол Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>
 Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
 Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Абдуганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
 Зименко А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9497-5834>