

Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя

Б.С. Белов¹, Е.С. Аронова¹, Г.И. Гриднева¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Контакты: Белов Борис Сергеевич, belovbor@yandex.ru
Contacts: Boris Belov, belovbor@yandex.ru

Принята 30.06.2023
Принята 11.07.2023

В течение трех лет, прошедших с начала пандемии COVID-19, было выявлено большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Среди последних важную позицию занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), к которым относится ревматоидный артрит (РА). Пациенты с РА составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения инфекции, обуславливающего необходимость госпитализации, и летального исхода. В статье представлены новые данные, касающиеся особенностей течения и исходов COVID-19 у больных РА. Приведены литературные и собственные данные о постковидном синдроме в этой группе пациентов. Обоснована необходимость вакцинации от SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ, в том числе с РА. Обозначены перспективы дальнейшего изучения особенностей COVID-19 у больных РА.

Ключевые слова: COVID-19, инфекция, постковидный синдром, ревматоидный артрит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, генно-инженерная биологическая терапия, базисные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Белов БС, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):450–457.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND COVID-19: THREE YEARS LATER

Boris S. Belov¹, Evgeniya S. Aronova¹, Galina I. Gridneva¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

During the three years that have passed since the beginning of the COVID-19 pandemic, many new fundamental and medical problems have been discovered regarding the relationship between the viral infection and many common chronic non-infectious diseases. Among the latter, an important position is occupied by immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD), which include rheumatoid arthritis (RA). To date, there is no doubt that patients with RA are at risk for SARS-CoV-2 infection, a severe course of infection that necessitates hospitalization and death. The article presents current data on the course and outcomes of COVID-19 in patients with RA. The literature and own data on postcovid syndrome in this group of patients are presented. The necessity of vaccination against SARS-CoV-2 in patients with IIRD, including those with RA, was substantiated. The prospects for further study of the features of COVID-19 in patients with RA are outlined.

Key words: COVID-19, infection, post-COVID syndrome, rheumatoid arthritis, immunoinflammatory rheumatic diseases, bDMARDs, DMARDs

For citation: Belov BS, Aronova ES, Gridneva GI, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and COVID-19: Three years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):450–457 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-450-457

В декабре 2019 г. в г. Ухане (провинция Хубэй, КНР) была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название 2019-CoV. 11.02.2020 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 (coronavirus disease-2019). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). С момента первой вспышки инфекция быстро распространилась по миру, вследствие чего 30.01.2020 ВОЗ объявила ее распространение чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11.03.2020 – пандемией. По данным ВОЗ, на сегодняшний день насчитывается более 766 млн верифицированных случаев COVID-19 и почти 7 млн смертельных исходов [1].

Развитие пандемии COVID-19 привлекло внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний

человека. Сразу стало очевидным, что уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), имеет немаловажное значение для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и способствует совершенствованию их терапии [2, 3]. В течение трех лет, прошедших с начала пандемии, в мире было проведено беспрецедентное число клинических и фундаментальных исследований, посвященных проблемам эпидемиологии, вирусологии, иммунологии и молекулярной биологии, клинического полиморфизма и фармакотерапии COVID-19, объединивших ученых и врачей всех биологических и медицинских специальностей.

Эпидемиология

В настоящее время убедительно доказано, что пациенты с ИВРЗ, включая ревматоидный артрит (РА), составляют группу риска

в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения инфекции, обуславливающего необходимость госпитализации (в т. ч. в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), и летального исхода (табл. 1).

По данным метаанализа, пациенты с ИБПЗ имеют более высокий риск заражения COVID-19 (отношение шансов (ОШ) — 1,53; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,16–2,01) и смертности (ОШ=1,74; 95% ДИ: 1,08–2,80) по сравнению с общей популяцией [19]. Анализ материалов OpenSAFELY показал, что летальность у пациентов с РА, системной красной волчанкой и псориазом статистически значимо превышала популяционную (ОШ=1,30; 95% ДИ: 1,21–1,38) [20]. Нарастание восприимчивости к SARS-CoV-2 (как и к сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям), а также более высокий риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ИБПЗ могут быть обусловлены активностью иммуновоспалительного процесса, тяжестью необратимого повреждения внутренних органов, пожилым возрастом пациентов и характером коморбидной патологии (наблюдаемой чаще, чем в популяции) [21–23]. N.J. Patel и соавт. [24] продемонстрировали более высокую выраженность поражения легких, оцениваемую с помощью машинного алгоритма при рентгенографии у пациентов с ИБПЗ, страдавших COVID-19, по сравнению с популяционными данными. При анализе медицинской документации госпитализированных больных отмечено, что у пациентов с ИБПЗ чаще возникали тяжелые осложнения COVID-19, в том числе COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром [25]. Наряду с указанными факторами риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБПЗ тяжелое течение COVID-19 и летальность также связаны с иммуносупрессивной терапией — в первую очередь глюкокортикоидами (ГК) [7, 26], анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (РТМ) [8, 9, 27] и ингибиторами янус-киназы (JAK, Janus kinase) [19]. По данным Германского регистра COVID-19-RMD, включавшего 2274 пациента с ИБПЗ (в т. ч. 1050 — с РА), риск тяжелого течения COVID-19 нарастал в зависимости от активности заболевания и дозы ГК. Применение многомерной порядковой логистической регрессии с использованием модели пропорциональных шансов показало статистически значимое нарастание развития худшего исхода COVID-19 у больных с умеренной/высокой активностью заболевания при лечении ГК в дозах 1–10 мг/сут. (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,5–3,7). Назначение ГК в суточных дозах >10 мг у аналогичных пациентов повышало вероятность худшего исхода инфекции более чем в 2 раза (ОШ=5,3; 95% ДИ: 2,5–10,9). При сопоставлении с монотерапией МТ применение иммунодепрессантов (микофенолата мофетил, азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин А) было связано с более высокой степенью тяжести COVID-19 (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,3–3,9). Подобная взаимосвязь также выявлена при лечении ингибиторами JAK (ОШ=1,8; 95% ДИ: 1,1–2,7). Максимальная вероятность развития худшего исхода COVID-19 была обнаружена для РТМ (ОШ=5,4; 95% ДИ: 3,3–8,8). С другой стороны, лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО- α) ассоциировалось со снижением риска тяжелого течения COVID-19 [28].

Накопленные в первые годы пандемии данные позволили в дальнейшем провести исследования в группах пациентов, стратифицированных по ревматическим нозологиям, в том числе больных РА. По данным ряда

исследователей, более 20 млн пациентов в мире, страдающих РА, как минимум один раз были инфицированы SARS-CoV-2 с момента начала пандемии COVID-19. Было показано, что пациенты с РА, аналогично больным ИБПЗ в целом имеют повышенный риск заражения SARS-CoV-2 в связи с иммунопатологическими нарушениями в рамках основного заболевания, проводимой противоревматической терапией, включая прием ГК и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и сопутствующей патологией [29]. Кроме того, РА ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19, включая повышенную частоту госпитализации [10], развитие венозной тромбоэмболии и сепсиса [15], а также летального исхода [15, 30]. По данным B.R. England и соавт. [10], риск COVID-19 у пациентов с РА оказался на 25% выше, чем у сопоставимых пациентов без РА (скорректированный коэффициент риска (сКР) — 1,25; 95% ДИ: 1,13–1,39). При этом указанные риски у пациентов с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и/или ревматоидного фактора (РФ) не превышали таковые у больных серонегативным РА. В то же время G. Figueo-Raga и соавт. [31] в ходе ретроспективного сравнительного многоцентрового когортного исследования показали, что больные РА, серопозитивные по РФ и АЦЦП, и пациенты с активным эрозивным артритом имели более высокий внутригрупповой риск госпитализации или летального исхода в результате COVID-19 (относительный риск (ОР) — 1,97; 95% ДИ: 1,58–2,46 и ОР=1,93; 95% ДИ: 1,41–2,63 соответственно). В целом при сравнении с группой контроля (общая популяция) больные РА имели более высокий риск вышеуказанных событий (ОР=1,75; 95% ДИ: 1,45–2,10). Кроме того, риск тяжелого течения COVID-19 был выше у пациентов с РА, осложненным интерстициальным заболеванием легких (ОР=2,50; 95% ДИ: 1,66–3,77). При оценке заболеваемости COVID-19 у пациентов с РА по сравнению с пациентами без РА в общей популяции сКР вероятного/подтвержденного или подтвержденного COVID-19 составил 1,19 (95% ДИ: 1,05–1,36) и 1,42 (95% ДИ: 1,01–1,95) соответственно [32]. Исследование особенностей течения COVID-19 у больных РА, проведенное в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показало, что у 37,5% больных РА с COVID-19 в целом потребовалось стационарное лечение, а в 12,5% случаев COVID-19 протекал с осложнениями [33].

Некоторые противоревматические препараты, в том числе ГК, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и ГИБП, могут влиять на противомикробный иммунитет пациентов с РА и повышать их восприимчивость к COVID-19. Среди больных РА, получавших БПВП и ГИБП в сочетании с ГК, отмечены максимальные риски как развития COVID-19 (сКР=1,66; 95% ДИ: 1,36–2,03), так и госпитализации/летального исхода, обусловленных данной инфекцией (сКР=2,12; 95% ДИ: 1,48–3,03) [10].

При анализе базы данных Глобального ревматического альянса установлено, что больные (включая больных РА), получающие РТМ и высокие дозы ГК (>10 мг/сут. в эквиваленте по преднизолону), подвержены большому риску тяжелого течения COVID-19 [8]. В то же время применение некоторых ГИБП, в частности, ингибиторов ФНО- α , ассоциировалось со снижением тяжести течения COVID-19 и частоты госпитализации [7]. Результаты другого когортного исследования показали, что пациенты с РА, получавшие РТМ и ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6,

Таблица 1. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и ревматоидным артритом

Авторы [источник]	Тип исследования	Заболевания (абс.)	Течение и исходы
Haberman R.H. et al. [4]	Проспективное когортное	РА (n=47), СпА (n=56)	Госпитализация – 26%; летальность – 4%. Риск госпитализации: ГК (ОШ=26,22); иЈАК (ОШ=10,23)
Conway R. et al. [5]	Регистр C-19-GRA	РА (n=37), другие РМЗ (n=74)	Госпитализация – 45,6%; летальность – 9,6%. Риск госпитализации: возраст (ОШ=1,06); коморбидность (ОШ=1,93); ГК (ОШ=15,01)
D'Silva K.M. et al. [6]	Многоцентровое	РА (n=1181), другие САРЗ (n=1198)	Риск госпитализаций (ОР=1,14), поступление в ОРИТ (ОР=1,320), ОПН (ОР=1,81), венозный тромбоз (ОР=1,74). Отсутствие риска ИВЛ и летальности
Gianfrancesco M. et al. [7]	Регистр C-19-GRA	РА (n=230), другие РМЗ (n=370)	Госпитализация – 46%, летальность – 9%. Риск госпитализации: GK≥10 мг/сут. (ОШ=2,05). Отсутствие связи: монотерапия сБПВП, комбинированная терапия БПВП с ГИБП и тБПВП, прием НПВП. Снижение риска госпитализации: лечение иФНО-α (ОШ=0,40)
Strangfeld A. et al. [8]	Регистр C-19-GRA	РА (n=1394), другие РМЗ (n=2335)	Госпитализация – 49,0%, летальность – 10,5%. Риск летальности (по сравнению с монотерапией МТ): пожилой возраст (ОР=3,0), мужской пол (ОР=1,46), КВЗ (ОР=1,68), ИЗЛ/ХОБЛ (ОР=1,68), прием GK ≥10 мг/сут. (ОР=1,69); высокая/умеренная активность (ОР=1,87), лечение РТМ (ОР=4,04), иммуносупрессивными препаратами (АЗА, ММФ, ЦФ, ЦсА; ОР=2,22), отсутствие приема БПВП (ОР=2,11)
Sparks J.A. et al. [9]	Регистр C-19-GRA	РА (n=2896)	Госпитализация – 21%, летальность – 5,5%. Тяжелое течение (по сравнению с лечением иФНО-α): РТМ (ОР=4,15); иЈАК (ОР=2,06). Отсутствие связи: АБЦ, ингибиторы ИЛ-6
England B.R. et al. [10]	Когортное	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 ГИБП/тБПВП и ГК (HR=2,12).
Marques C.D.L. et al. [11]	Многоцентровое, наблюдательное, когортное	РА (n=95), другие РМЗ (n=239)	Госпитализация – 33%, пребывание в ОРИТ – 15%, ИВЛ – 10,5%, летальность – 8,4%. Риск летальности: пульс-терапия МП или ЦФ
Cordtz R. et al. [12]	Когортное	РА (n=29440), другие РМЗ (n=28612), популяционный контроль (4,54 млн)	РА: риск госпитализаций (HR=1,72) и тяжелого течения COVID-19 (HR=1,43)
FAI2R/SFR/SNFM/ SOFREMIP/CR/IMIDIATE Consortium and Contributors [13]	Когортное	РА (n=213), другие РМЗ (n=481)	Тяжелое течение – 12,5%, госпитализация – 37,0%, летальность – 8,3%. Риск летальности (ОШ=1,45). Тяжелое течение COVID-19: возраст (ОШ=1,08), АГ (ОШ=1,86), ИМТ (ОШ=1,07), прием GK (ОШ=1,97), ММФ (ОШ=6,6), РТМ (ОШ=4,21)
Hasseli R. et al. [14]	Регистр	РА (n=225), другие РМЗ (n=243)	Риск госпитализации: возраст >65 лет (ОШ=2,24), КВЗ (ОШ=3,36), ИЗЛ/ХОБЛ (ОШ=2,97), ОПН (ОШ=2,96), умеренная/высокая активность (ОШ=1,96), прием GK (>5 мг/сут.) (ОШ=3,67)
Raiker R. et al. [15]	Сравнительное когортное	РА (n=9730), контроль (n=656979; COVID-19)	Увеличение риска летальности (ОР=2,11), госпитализации (ОР=1,60), ОИТ (ОР=1,86), ИВЛ (ОР=1,62), ОРДС (ОР=1,89), ОПН (ОР=2,13), тяжелого течения COVID-19 (ОР=1,89), ишемического инсульта (ОР=2,62), венозных тромбозов (ОР=2,30), сепсиса (ОР=1,97) Риск госпитализаций: связан с лечением РТМ (ОР=1,78), ингибиторами ИЛ-6 (ОР=1,5).
Bower H. et al. [16]	Национальный мультирегистр	РА (n=53455); другие ХА (n=57112), популяционный контроль (n=484 277)	Госпитализация (всего): РА (HR=1,21); другие ХА (HR=1,16); РТМ (HR=1,25). Госпитализация (COVID-19): РА (HR=1,40); другие ХА (HR=1,20); РТМ (HR=1,03), иЈАК (HR=2,72). Поступление в ОРИТ (COVID-19): РА (HR=1,53). Летальность (всего): РА (HR=1,18); РТМ (HR=2,52), иЈАК (HR=1,30). Летальность (COVID-19): РА (HR=1,27); РТМ (HR=3,20), иЈАК (HR=10,03).
Bournia V.K. et al. [17]	Национальный регистр	РА (n=40014), другие ИВРЗ (n=34956), популяционный контроль (n=200070)	РА: заболеваемость (IRR=1,33), госпитализация (ОШ=1,55), летальность (ОШ=1,47),
Izadi Z. et al. [18]	Когортное	РА (n=2146), другие ИОВЗ (n=3931)	Госпитализация/летальный исход (группа сравнения – иФНО-α): иФНО-α + АЗА/6-меркаптопурин (ОШ=1,74), АЗА/6-меркаптопурин (ОШ=1,84), МТ (ОШ=2,0), иЈАК (ОШ=1,82)

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартрит; ГК – глюкокортикоиды; ОШ – отношение шансов; иЈАК – ингибиторы янус-киназы (Janus kinase); C19-GRA – врачебный регистр Глобального Альянса ревматологов по борьбе с COVID-19 (COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician Registry); РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ОР – относительный риск; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОПН – острая почечная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные базисные препараты; тБПВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли ; МТ – метотрексат; КВЗ – кардиоваскулярные заболевания; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; РТМ – ритуксимаб; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин А; АБЦ – абатацет; ИЛ – интерлейкин; HR – отношение рисков (hazard ratio); АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ХА – хронический артрит; IRR – коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio); ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ИОВЗ – иммуноопосредованные воспалительные заболевания

госпитализировались чаще, чем пациенты, получавшие ингибиторы ФНО- α . В то же время между больными, получавшими ингибиторы JAK, блокатор костимуляции Т-клеток — абатацепт (АБА) — и ингибиторы ФНО- α , различий по указанному показателю не получено [15]. По данным когортного исследования N. Singh и соавт. [34], для пациентов с РА, получавших РТМ, при развитии COVID-19 отмечен более высокий риск госпитализации (скорректированный относительный риск (сОР) — 2,1; 95% ДИ: 1,5–3,0), в т. ч. в ОРИТ (сОР=5,2; 95% ДИ: 1,8–15,4), а также необходимости в ИВЛ (сОР=2,7; 95% ДИ: 1,4–5,5) по сравнению с больными, получавшими только БВПП.

Таким образом, РА и сопутствующие ему факторы могут влиять на заболеваемость этих пациентов инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, и отягощать течение последней.

Патогенез

Патогенетические механизмы, лежащие в основе COVID-19, сложны и требуют дальнейшего изучения. К настоящему времени известно, что COVID-19 не только протекает как острое респираторное заболевание, но также приводит к вирус-индуцированной дисрегуляции врожденного и приобретенного иммунитета, которая характерна для ИВРЗ [3, 35–37]. Для обоих этих состояний характерны такие общие черты, как коагулопатия («тромбовоспаление»), гиперпродукция широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и других медиаторов воспаления, а также системная воспалительная реакция [3]. Более подробно проблемы общности патогенеза COVID-19 и ИВРЗ (в т. ч. РА) рассмотрены на страницах журнала ранее [3, 37]

Фармакотерапия

Развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома и наличие общих путей патогенеза послужило основанием для репозиционирования (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям (off-label) широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые традиционно применяются для лечения ИВРЗ [38–41]. Эта информация представляется особенно актуальной, поскольку существующие противовирусные препараты не показали статистически значимого увеличения благоприятных исходов при COVID-19 [42].

На ранних этапах пандемии SARS-CoV-2 для лечения инфицированных пациентов предлагались гидроксихлорохин, ГК, ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы ИЛ-1, ингибиторы JAK, колхицин и т. д. Однако большая часть препаратов-кандидатов не показала должной эффективности в клинической практике, а результаты рандомизированных клинических исследований оказались противоречивыми. К моменту написания этой статьи для лечения COVID-19 в РФ рекомендованы следующие препараты: ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб, левилимаб, тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра), ингибиторы JAK (барицитиниб, тофацитиниб, упадациитиниб) и ГК в форме раствора для инъекций (метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон) [43, 44]. Спустя три года после начала пандемии, учитывая сложный патогенез новой коронавирусной инфекции, по-прежнему нет достаточных оснований полагать, что существует

универсальный противовоспалительный препарат для лечения COVID-19. Гетерогенность фенотипов новой коронавирусной инфекции приводит к необходимости стратификации пациентов на основании клинических признаков и данных инструментального обследования, а также служит обоснованием для дифференцированного подхода к выбору терапии. В контексте совершенствования иммуномодулирующей персонализированной терапии, основанной на концепции «таксономии» «цитокинзависимых» заболеваний, в настоящее время продолжаются интенсивные исследования, направленные на поиск ведущих молекулярных и терапевтических «мишеней» как при ИВРЗ, так и при COVID-19 [37, 45].

Постковидный синдром

Сфера внимания ревматологов не ограничивается информацией о ближайших исходах COVID-19 при ИВРЗ. Представляет несомненный интерес получение данных о долгосрочных перспективах у этих пациентов. С момента начала пандемии COVID-19 накоплен большой объем информации, касающейся случаев стойкой персистенции различных симптомов, таких как слабость, субфебрилитет, одышка, артралгия и др., возникших в период или вскоре после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. В октябре 2021 г. ВОЗ определила постковидный синдром (ПКС) как состояние, которое возникает у лиц с наличием в анамнезе вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19, и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [46].

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать, что ИВРЗ, в том числе РА, и ПКС имеют схожий патогенез, определяемый аутоиммунными реакциями, развитием фиброза, коагулопатии и воспаления [47]. Это позволяет предположить, что ПКС может модифицировать течение РА, усугубляя системное воспаление. По данным исследования RheumCARD, из 174 пациентов с ИВРЗ (в т. ч. 50% — с РА), перенесших COVID-19, у 45% симптомы COVID-19 продолжались не менее 28 дней. Факторами риска развития ПКС являлись сравнительно большее количество симптомов COVID-19 и потребность в госпитализации в инфекционной фазе болезни [48]. По нашим данным, частота развития ПКС при РА составила 47,8%. В среднем (медиана) каждый пациент отмечал 10 (6,5; 12) симптомов ПКС одновременно. При этом у больных РА и ПКС отмечались более высокая частота госпитализаций и более тяжелое течение COVID-19. Одним из наиболее частых симптомов ПКС в нашем исследовании являлось нарушение концентрации внимания и режима сна; усиление артралгии как проявление ПКС встретилось более чем в половине случаев, что совпадает с данными других авторов [49]. Разграничение артралгии в рамках воспалительного заболевания суставов и ПКС может вызвать существенные затруднения у клинициста. Очевидно, что при возникновении жалоб на стойко сохраняющуюся артралгию в рамках ПКС необходимо провести комплексное обследование пациента, включая исследование серологических маркеров (РФ, С-реактивный белок, АЦЦП, антинуклеарный фактор), для верификации дебюта или обострения ранее существовавшего ИВРЗ (в том числе РА) [50, 51].

Важным аспектом изучения ПКС является выявление пациентов с высоким риском его развития. Как упоминалось выше, пациенты с ИВРЗ могут быть более уязвимыми к SARS-CoV-2 и склонными к более тяжелому течению COVID-19 [52]. Однако на настоящий момент информации о факторах риска развития ПКС все еще недостаточно. Некоторые исследователи, изучавшие эпидемиологию ПКС в общей популяции, определяли в качестве ключевых прогностических факторов такие показатели, как женский пол, пожилой возраст, принадлежность к этническому меньшинству, некоторые коморбидные заболевания (астма и другие хронические респираторные болезни, ожирение), количество симптомов COVID-19, развившихся во время инфекционного периода (у пациентов с 5 и более симптомами чаще отмечался ПКС), и потребность в госпитализации [53, 54]. Необходимы дополнительные исследования для изучения и прогнозирования рисков ПКС в группе пациентов с ИВРЗ [51].

Остается открытым вопрос о ведении ПКС у больных РА. Очевидно, что подход к лечению должен быть комплексным и учитывать клинические особенности в каждом отдельном случае. Пациентам с артралгией показаны нестероидные противовоспалительные препараты, возможно выполнение локальных инъекций ГК.

Резюмируя, необходимо отметить, что оценка риска развития ПКС необходима для адекватного распределения нагрузки на систему здравоохранения, а также для разработки стратегии, направленной на профилактику, своевременную диагностику и лечение данного синдрома у пациентов с ИВРЗ, в том числе с РА.

Вакцинация

В качестве одного из методов борьбы с пандемией COVID-19 большинство экспертов делают ставку на широкое применение вакцинации. Данное обстоятельство представляется особенно актуальным, поскольку, как было упомянуто выше, терапия противовирусными препаратами не продемонстрировала статистически значимого улучшения выживаемости при COVID-19. В настоящее время известно, что вакцины против SARS-CoV-2 снижают риск заражения и тяжесть COVID-19 у лиц с ослабленным иммунитетом [55]. Однако как РА *per se*, так и препараты, назначаемые для его лечения, способны в различной степени ослаблять иммуногенный эффект вакцин [56]. Показано, что у вакцинированных пациентов с РА, как и с другими ИВРЗ, наблюдается повышенная частота заражения SARS-CoV-2 (так называемая прорывная инфекция) по сравнению с группой контроля [57, 58]. Особому риску подвергались пациенты, получавшие РТМ [59]. Ретроспективный анализ данных крупной американской когорты показал, что среди невакцинированных пациентов с РА повышен риск госпитализации и летального исхода, ассоциированных с COVID-19, по сравнению с общей популяцией (сОР=1,62; 95% ДИ: 1,34–1,96 и сОР=1,88; 95% ДИ: 1,37–2,60 соответственно) при оценке в контрольной точке через 3 месяца наблюдения. В то же время среди вакцинированных больных РА уровень заражения COVID-19 был выше по сравнению с общей популяцией при оценке 9-месячного временного интервала (сКР=1,10; 95% ДИ: 1,00–1,20), при этом в контрольных точках через 3 и 6 месяцев различий не наблюдалось [30]. По данным общенационального датского исследования, несмотря

на то, что потребность в госпитализации у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой повышалась независимо от статуса вакцинации, риск госпитализации был ниже в когорте вакцинированных пациентов (сОР=1,22; 95% ДИ: 1,09–1,57 и сОР=1,09; 95% ДИ: 0,92–1,14 соответственно). Примечательно, что у невакцинированных пациентов с РА, получавших РТМ, вероятность госпитализации была значительно выше по сравнению с теми, кто получал БПВП, и этот показатель оставался повышенным в группе вакцинированных пациентов [60]. По данным I. Jyssum и соавт. [61], среди больных РА, получивших две дозы вакцины против SARS-CoV-2, серологический ответ на вакцинацию в группе пациентов, находившихся на лечении РТМ, отмечался статистически значимо реже по сравнению с контролем (21 и 98% соответственно; $p<0,0001$). У 16,3% пациентов, получавших РТМ, серологический ответ наблюдали только при введении бустерной дозы вакцины. В этой же работе оценивали Т-клеточный ответ, который у пациентов исследуемой группы также был снижен после второй и повышался после третьей дозы вакцины. Таким образом, применение ряда противоревматических препаратов может негативно влиять на поствакцинальный ответ и тем самым повышать риск развития прорывной инфекции COVID-19 у вакцинированных пациентов.

Хорошо известны ситуации, наблюдаемые в клинической практике при применении различных вакцин, в т. ч. против SARS-CoV-2, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, могут выступать в качестве триггеров различных аутоиммунных феноменов, в т. ч. возникновения или обострения уже существующих ИВРЗ, включая РА [62–64]. Однако подобные случаи встречаются достаточно редко. По данным литературы, частота активации ИВРЗ после вакцинации против COVID-19 составляет 5–7% и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией [65]. В ходе исследования, выполняемого в настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, из 172 больных РА, получивших два компонента комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), рецидив заболевания, при котором потребовались внутрисуставное введение ГК и замена иммуносупрессивного препарата, наблюдался лишь в 1 (0,6%) случае. Применение указанной вакцины у больных ИВРЗ в целом представляется достаточно безопасным. После двухкомпонентной вакцинации какие-либо нежелательные явления отсутствовали у 40,3% пациентов и 22,5% лиц контрольной группы ($p<0,001$).

Следует особо подчеркнуть, что, несмотря на возможность прорывных инфекций и минимальную вероятность обострения РА (равно и других ИВРЗ), эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ [66, 67], включая Ассоциацию ревматологов России [68], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием вышеуказанных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19.

Заключение

COVID-19 явился серьезным вызовом человечеству и беспрецедентной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии

и медицины. Однако несмотря на накопленный клинический опыт и масштабную вакцинацию, остается нерешенным ряд вопросов, касающихся влияния SARS-CoV-2 на течение и прогноз РА, а также других ИВРЗ. Несоответствия между результатами многочисленных исследований могут быть связаны с этническими или расовыми особенностями, гетерогенностью течения ИВРЗ и их лечения, различиями в интенсивности волн пандемии, возможностями региональной системы здравоохранения, а также различными дизайнами исследований или сроками сбора данных по реализации политики вакцинации пациентов. Несомненного внимания заслуживают расшифровка механизмов и поиск биомаркеров гетерогенности COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома с целью персонификации противовоспалительной терапии, прогнозирование риска осложнений, связанных с сопутствующими бактериальными и вирусными инфекциями, и многое другое. Принимая во внимание клиническую эффективность ряда антиревматических препаратов при COVID-19, требуются дальнейшие исследования с целью более точного определения их терапевтической значимости у больных РА в сочетании с данной инфекцией.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи, проблема, обозначенная в заголовке данной статьи, по прошествии трех лет содержит еще очень много «белых пятен». В этом нет ничего удивительного, поскольку несомненный признак медицины как истинной науки — «сознание ничтожности того, что знаешь, в сравнении с тем, что раскрывается» (Л.Н. Толстой).

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

Прозрачность исследования

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

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. URL: <https://covid19.who.int> (Accessed: 31th May 2023).
2. 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
3. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммунновоспалительные 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, 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
9. 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
10. England BR, Roul P, Yang Y, Kalil 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 Rheumatol*. 2021;73(12):2179-2188. doi: 10.1002/art.41800
11. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: First results of Reuma-CoV Brasil registry. *RMD Open*. 2021;7(1):e001461. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001461
12. Cordtz R, Lindhardtsen 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):S159-S167. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
13. FAI2R/SFR/SNFM/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*. 2021;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
14. 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
15. Raiker R, DeYoung C, Pakhchanian H, Ahmed S, Kavadianchanda 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
16. 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
17. Bournia VK, Fragoulis GE, Mitrou P, Mathioudakis K, Tsolakidis A, Konstantonis G, et al. Different COVID-19 outcomes among systemic rheumatic diseases: A nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(3):1047-1056. doi: 10.1093/rheumatology/keac422
18. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, Dand N, Yiu ZZN, Yates M, et al.; Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection (PsoProtect); the Secure Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD); and the COVID-19 Global Rheumatology Alliance; Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection (PsoProtect); the Secure Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD); and the COVID-19 Global Rheumatology Alliance (GRA). Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2129639. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29639
19. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(5):766-775. doi: 10.1002/art.42030
20. 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
21. 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
22. 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
23. Rutter M, Lanyon PC, Grainge MJ, Hubbard R, Peach E, Bythell M, et al. COVID-19 infection, admission and death among people with rare autoimmune rheumatic disease in England: Results from the REORDER project. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3161-3171. doi: 10.1093/rheumatology/keab794
24. Patel NJ, D'Silva KM, Li MD, Hsu TYT, DiIorio M, Fu X, et al. Assessing the severity of COVID-19 lung injury in rheumatic diseases versus the general population using deep learning-derived chest radiograph scores. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(3):657-666. doi: 10.1002/acr.24883
25. 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;3(9):e638-e647. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00140-5
26. 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
27. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion В-клеток при иммуновоспалительных 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
28. 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
29. D'Silva KM, Wallace ZS. COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(3):255-261. doi: 10.1097/BOR.0000000000000786
30. Li H, Wallace ZS, Sparks JA, Lu N, Wei J, Xie D, et al. Risk of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients with rheumatoid arthritis: A general population study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(5):956-966. doi: 10.1002/acr.25028
31. Figueroa-Parra G, Gilbert EL, Valenzuela-Almada MO, Vallejo S, Neville MR, Patel NJ, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: A retrospective, comparative, multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(11):e765-e774. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00227-2
32. Wang Y, D'Silva KM, Jorge AM, Li X, Lyv H, Wei J, et al. Increased risk of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A general population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(5):741-747. doi: 10.1002/acr.24831
33. Аронова ЕС, Белов БС, Гринднева ГИ. Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные). *Медицинский совет.* 2022;16(2):108-113. [Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Post COVID syndrome and rheumatic diseases: Focus on rheumatoid arthritis (own data). *Medical Council.* 2022;16(2):108-113 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113
34. Singh N, Madhira V, Hu C, Olex AL, Bergquist T, Fitzgerald KC, et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin Arthritis Rheum.* 2023;58:152149. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152149
35. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28-33. doi: 10.1038/s41591-020-01202-8
36. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108
37. 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
38. 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
39. Raghav PK, Mann Z, Ahluwalia SK, Rajalingam R. Potential treatments of COVID-19: Drug repurposing and therapeutic interventions. *J Pharmacol Sci.* 2023;152(1):1-21. doi: 10.1016/j.jphs.2023.02.004
40. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062
41. 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
42. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
43. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 (09.12.2022). [Interim guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19), version 17 (d.d. 12.09.2022) (In Russ.)].

- URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/76f4d9e5aebc059b3c9a26fb6e57e2951afc8aca (Accessed: 27th May 2023).
44. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35064248.
 45. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: Risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):271-272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7
 46. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
 47. Mehndru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
 48. Di Iorio M, Cook CE, Vanni KMM, Patel NJ, D'Silva KM, Fu X, et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152025. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152025
 49. 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. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
 50. Calabrese LH. Long COVID in inflammatory rheumatic diseases – What's in a name? *Lancet Rheumatol*. 2023;5(7):e364-e365. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00134-0
 51. Zaccardelli A, Wallace ZS, Sparks JA. Acute and postacute COVID-19 outcomes for patients with rheumatoid arthritis: lessons learned and emerging directions 3 years into the pandemic. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(3):175-184. doi: 10.1097/BOR.0000000000000930
 52. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Белов БС, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. 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. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
 53. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
 54. Sen P, Naveen R, Nune A, Day J, Joshi M, Agarwal V, et al.; COVAD study group. Post-COVID-19 condition in patients with autoimmune rheumatic diseases: The COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(5):e247-e250. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00066-8
 55. Widdifield J, Kwong JC, Chen S, Eder L, Benchimol EI, Kaplan GG, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: A population-based analysis. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(6):e430-e440. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00096-0
 56. Белов БС, Муравьева НВ, Куликов АН. Иммуногенность вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(5-6):70-80. [Belov BS, Muravyeva NV, Kulikov AN. Immunogenicity of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(5-6):70-80 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-70-80
 57. Skapenko A, Schulze-Koops H. COVID-19 vaccination in individuals with inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(2):76-77. doi: 10.1038/s41584-022-00892-3
 58. Vanni KM, Patel NJ, DiIorio M, Kowalski E, Qian G, Cook CE, et al. Breakthrough infection after three doses of COVID-19 mRNA vaccine in systemic autoimmune rheumatic diseases: Two cases in patients on TNF inhibitor monotherapy. *RMD Open*. 2022;8(1):e002082. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002082
 59. Patel NJ, Wang X, Fu X, Kawano Y, Cook C, Vanni KMM, et al. Factors associated with COVID-19 breakthrough infection among vaccinated patients with rheumatic diseases: A cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152108. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152108
 60. Cordtz R, Kristensen S, Westermann R, Duch K, Pearce F, Lindhardsen J, et al. COVID-19 infection and hospitalization risk according to vaccination status and DMARD treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):77-88. doi: 10.1093/rheumatology/keac241
 61. Jysum I, Kared H, Tran TT, Tveter AT, Provan SA, Sexton J, et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: A prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e177-e187. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00394-5
 62. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022;165(4):386-401. doi: 10.1111/imm.13443
 63. Watanabe T, Minaga K, Hara A, Yoshikawa T, Kamata K, Kudo M. Case report: New-onset rheumatoid arthritis following COVID-19 vaccination. *Front Immunol*. 2022;13:859926. doi: 10.3389/fimmu.2022.859926
 64. Safary A, Esalatmanesh K, Eftekharsadat AT, Jafari Nakjavani MR, Khabbazi A. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases post-COVID-19 vaccination. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:109061. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109061
 65. Белов БС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21-31. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):21-31 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-21-31
 66. 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 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(1):E1-E16. doi: 10.1002/art.42372
 67. Tavares ACFMG, de Melo AKG, Cruz VA, de Souza VA, de Carvalho JS, Machado KLLL, et al. Guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A Brazilian Society of Rheumatology task force. *Adv Rheumatol*. 2022;62(1):3. doi: 10.1186/s42358-022-00234-7
 68. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Аронова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Гриднева Г.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

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