

# Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы

Е.Л. Насонов



**Насонов Е.Л.** – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Насонов Евгений Львович,  
**nasonov@iramn.ru**  
**Contacts:**  
Evgeny Nasonov,  
**nasonov@iramn.ru**

**Поступила** 20.12.2023  
**Принята** 12.01.2024

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, связанными с вирус-индуцированным аутоиммунитетом и аутовоспалением. Положение о том, что «опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний как наиболее частых и тяжелых форм аутоиммунной и аутовоспалительной патологии человека, будет востребован для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе COVID-19 и разработки подходов к эффективной фармакотерапии», нашло подтверждение в многочисленных исследованиях, проведенных в течение последующих 3 лет в разгар пандемии COVID-19. Основное внимание будет уделено критическому анализу данных, касающихся роли аутоиммунного воспаления, составляющего основу патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний в контексте иммунопатологии COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, аутоантитела

**Для цитирования:** Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32–54.

## CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) PANDEMIC AND AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: OUTCOMES AND PROSPECTS

Evgeny L. Nasonov

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), etiologically related to the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), has drawn attention to new clinical and fundamental problems in the immunopathology of human diseases associated with virus-induced autoimmunity and autoinflammation. The provision that “the experience gained in rheumatology in the process of studying the pathogenetic mechanisms and pharmacotherapy of immunoinflammatory rheumatic diseases as the most common and severe forms of autoimmune and autoinflammatory pathology in humans will be in demand for deciphering the nature of the pathological processes underlying COVID-19 and developing approaches to effective pharmacotherapy” was confirmed in numerous studies conducted over the next 3 years in the midst of the COVID-19 pandemic. The main focus will be on a critical analysis of data regarding the role of autoimmune inflammation, which forms the basis of the pathogenesis of immune-mediated rheumatic diseases in the context of the immunopathology of COVID-19.

**Key words:** COVID-19, immune-mediated rheumatic diseases, autoantibodies

**For citation:** Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32–54 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-32-54

## 1. Вступление

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), привлекла внимание медицинской общности к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, связанных с аутоиммунитетом и аутовоспалением [1–3]. Уже в начале 2020 г. в первой публикации, посвященной проблемам COVID-19, нами было сформулировано предположение о том, что «опыт, накопленный в ревматологии за последние 70 лет в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний как наиболее частых и тяжелых форм аутоиммунной и аутовоспалительной патологии человека, будет востребован для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе COVID-19 и разработки подходов к эффективной фармакотерапии» [1]. Это положение нашло подтверждение в многочисленных исследованиях, проведенных в течение последующих 3 лет в разгар пандемии COVID-19, критическому анализу которых посвящена данная публикация. Основное внимание будет уделено роли аутоиммунного воспаления, составляющего основу патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [4, 5] в контексте иммунопатологии COVID-19 [6–14].

Следует напомнить, что аутоиммунитет определяется как патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. В свою очередь аутовоспаление рассматривается как патологический процесс, в основе которого лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета. Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунитет и аутовоспаление — не взаимоисключающие, а взаимопотенцирующие патологические процессы, эволюцию которых рассматривают в рамках «иммуновоспалительного» континуума (*непрерывность при многообразии элементов*), отражающего тесную патогенетическую взаимосвязь между врожденным и приобретенным типами иммунного ответа [4, 15]. Аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [16]. К основным нозологическим формам относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ): ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) (ПМ/ДМ, полимиозит/дерматомиозит), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Особое внимание заслуживают данные, касающиеся репозиционирования для лечения COVID-19 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (мАТ), блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов (или их клеточных рецепторов) и «таргетных» противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, которые специально разрабатывались для лечения ИВРЗ [17–19].

Хотя COVID-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов развивается тяжелая пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), генерализованная коагулопатия (венозный и артериальный тромбозы, микротромбозы) и потенциально летальная мультиорганная недостаточность, индуцированные системным воспалением [20]. Частота развития тяжелой органной патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, заболевших COVID-19, выше, чем у пациентов с другими вирусными инфекциями (грипп и др.) [21].

В основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная SARS-CoV-2-индуцированная «дисрегуляция» врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующаяся, с одной стороны, выраженной лимфопенией и нейтрофилезом, ослаблением противовирусного иммунитета, а с другой — гиперпродукцией «провоспалительных», «антивоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов и других медиаторов воспаления [22, 23]. Течение и исходы COVID-19 связаны как с патогенным потенциалом вируса SARS-CoV-2, так и с характером вирус-индуцированного иммуновоспалительного процесса, зависящего от генетических, эпигенетических и иммунометаболических характеристик [24], патологии микробиома [25], гендерных и возрастных факторов (*inflammaging*) [26], выраженности активации тренированного иммунитета (*training immunity*) [27], коморбидной патологии (ожирение, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания и др.) [28] и присоединения (или активации) латентной вирусной и бактериальной инфекций [29]. Кульминацией иммунопатологического процесса при COVID-19 является так называемый синдром «цитокинового шторма» — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий несколько патологических состояний: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), синдром активации макрофагов (СМ) и синдром «высвобождения цитокинов», индуцированный CAR-T-клеточной (*chimeric antigen receptor T cell*) терапией [30]. У детей и взрослых инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C/A, *multisystem inflammatory syndrome in children/adults*) [31, 32]. Завершение острого периода инфекции вирусом SARS-CoV-2 нередко характеризуется длительным персистированием спектра клинических проявлений, которые определяются различными терминами: «длительный (*long*) COVID», «пост-острые последствия инфекции SARS-CoV-2» (*PASC, post-acute sequelae of COVID-19*) и «пост-COVID-19 синдром» [33–35]. В клинической картине этого синдрома преобладают легочные и нейропсихические (напоминают миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) и фибромиалгию) [36] проявления, а также системные воспалительные (аутоиммунные), кардиоваскулярные, почечные, мышечно-скелетные и другие симптомы [37–39]. Развитие длительного COVID чаще имеет место у пациентов, перенесших тяжелую инфекцию. Потенциальные механизмы развития «длительного» COVID связывают с повреждением внутренних органов, персистированием (или резервуаром) инфекции SARS-CoV-2, реактивацией вирусных инфекций (вирус Эпштейна — Барр и другие латентные инфекции), гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и аутоантител, дисфункцией/активацией сосудистого эндотелия, тучных клеток, дисбиозом, нарушениями

свертывания крови в сторону гиперкоагуляции и микро-тромбоза, дисрегуляцией вегетативной нервной системы и генетической предрасположенностью [33–36].

2. COVID-19 и иммуновоспалительные ревматические заболевания

В приложении к ИБРЗ изучение проблем COVID-19 включает следующие основные направления:

- Роль инфекции вирусом SARS-CoV-2 в развитии аутоиммунной патологии в целом и патогенетическое значение аутоиммунитета (и аутовоспаления) в патогенезе COVID-19, «длительного» COVID-19 и потенциальных осложнений вакцинации против вируса SARS-CoV-2.
- Спектр клинических проявлений и лабораторных нарушений при COVID-19, напоминающий симптомо-комплекс, характерный для ИБРЗ, в аспекте дифференци-альной диагностики этих заболеваний.
- Риск развития ИБРЗ на фоне инфекции вирусом SARS-CoV-2 и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2.
- Влияние инфекции SARS-CoV-2 (и вакцинации против вируса SARS-CoV-2) на течение, риск обострений, эффективность противовоспалительной терапии и про-гноз при ИБРЗ.
- Влияние противовоспалительной терапии на риск развития и течение COVID-19.
- Эффективность вакцинации против вируса SARS-CoV-2 у пациентов с ИБРЗ.

Развитие иммунопатологического процесса у па-циентов с COVID-19, «длительным» COVID-19 и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 может сопрово-ждаться развитием экстрапульмональных симптомов, на-блюдаемых при более чем 70 аутоиммунных и/или аутово-спалительных заболеваниях [40–47] (табл. 1).

Известно, что вирусные инфекции (парвовирус В19, энтеровирусы, вирус краснухи, вирус иммунодефицита че-ловека (ВИЧ) и другие) вызывают развитие болей в суставах (артралгии), мышцах (миалгии) и артрит [48]. Мышечно-скелетные симптомы возникают у 50–90% больных в остром периоде COVID-19; их частота и выраженность коррели-руют с тяжестью течения заболевания, они встречаются у 2–65% пациентов с длительным COVID (через 4–12 ме-сяцев после дебюта инфекции) [39, 49]. Артрит у пациентов с «длительным» COVID характеризуется различными кли-ническими фенотипами: симметричный артрит, имитирую-щий РА; артрит с преобладанием симптомов ревматической полимиалгии или болезни Стилла взрослых; острый моно-олигоартрит, напоминающий реактивный артрит [44, 50], и серонегативный РА-подобный артрит (так называемый COVID-19-ассоциированный артрит) [51]. В различные пе-риоды COVID-19 более чем у трети пациентов имеют место симптомы, характерные для МЭ/СХУ (миалгии, тендопатии, артралгии, нарушение сна, хроническая усталость, депрес-сия, тревога) [52]. У пациентов с ИБРЗ, перенесших инфек-цию вирусом SARS-CoV-2, частота развития «длительно-го» COVID выше (21%), чем у пациентов без ИБРЗ (13%) (отношение шансов (OR, odds ratio) – 1,73;  $p=0,33$ ) [53],

Таблица 1. Наиболее частые иммуновоспалительные заболевания, потенциально связанные с инфекцией SARS-CoV-2

Иммуновоспалительные ревматические заболевания	Другие иммуновоспалительные заболевания
<b>Инфекция вирусом SARS-CoV-2</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Анкилозирующий спондилит</li><li>• Антифосфолипидный синдром</li><li>• Идиопатические воспалительные миопатии</li><li>• Ревматическая полимиалгия</li><li>• Псориатический артрит</li><li>• Ревматоидный артрит</li><li>• Системная красная волчанка</li><li>• Системная склеродермия</li><li>• АНЦА-системный васкулит</li><li>• Вирусный артрит</li><li>• Реактивный артрит</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гнездная алопеция</li><li>• Аутоиммунный энцефалит</li><li>• Аутоиммунная гемолитическая анемия</li><li>• Болезнь Грейвса</li><li>• Аутоиммунные заболевания щитовидной железы</li><li>• Глютеновая энтеропатия</li><li>• Синдром Гийена – Барре</li><li>• Иммунная тромбоцитопения</li><li>• Воспалительные заболевания кишечника</li><li>• Синдром Миллера – Фишера</li><li>• Миастения гравис</li><li>• Краниальный полиневрит</li><li>• Синдром постуральной ортостатической тахикардии</li></ul>
<b>Вакцинация против вируса SARS-CoV-2</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ревматоидный артрит</li><li>• Антифосфолипидный синдром</li><li>• Болезнь Стилла взрослых</li><li>• Синдром Шегрена</li><li>• Болезнь Бехчета</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IgA-нефропатия</li><li>• Мембранозная нефропатия</li><li>• Волчаночный нефрит</li><li>• Фокальный сегментарный гломерулосклероз</li><li>• Аутоиммунный гепатит</li><li>• Сахарный диабет 1-го типа</li><li>• Аутоиммунная гемолитическая анемия</li><li>• Иммунная тромбоцитопения</li><li>• Синдром Гийена – Барре</li><li>• Аутоиммунные заболевания щитовидной железы</li><li>• Миокардит</li><li>• Гнездная алопеция</li></ul>

Примечание: АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела



характеризуется клиническими проявлениями, не отличающимися от клинических проявлений у пациентов с ИБПЗ и вторичной фибромиалгией [54]. По данным другого исследования (7666 пациентов, перенесших COVID-19), частота «длительного» COVID-19 была статистически значимо выше у пациентов с САРЗ (10,8%), чем у пациентов без САРЗ (5,3%) ( $OR=2,2$ ;  $p=0,002$ ), а его развитие ассоциировалось с коморбидной патологией ( $OR=2,0$ ;  $p=0,026$ ) и тяжестью COVID-19 – потребностью в интенсивной терапии ( $OR=1,9$ ;  $p=0,024$ ) и пребыванием в отделении интенсивной терапии (ОИТ) ( $OR=3,8$ ;  $p=0,047$ ) [55].

Предположение об участии инфекции вирусом SARS-CoV-2 в развитии аутоиммунной патологии получило важные подтверждения в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях. При анализе базы данных TriNetX (887 455 пациентов, перенесших COVID-19) отмечено увеличение риска развития РА ( $HR$  (hazard ratio) – 2,98), СКВ ( $HR=2,99$ ), васкулитов ( $HR=1,96$ ), а также воспалительных заболеваний кишечника ( $HR=1,78$ ) и сахарного диабета 1-го типа ( $HR=2,68$ ) [56]. В другом исследовании (640 701 человек с COVID-19) выявлено увеличение частоты аутоиммунной патологии на 42,6% по сравнению с группой контроля ( $n=1560357$ ) (на 23%) [57]. По данным исследования U. Syed и соавт. [58] (458 147 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и 1 818 929 лиц группы контроля), выявлено нарастание частоты сахарного диабета 1-го типа, воспалительных заболеваний кишечника и псориаза. Согласно материалам ретроспективного когортного исследования (1 028 721 пациент, перенесший COVID-19, и 3 168 467 лиц группы контроля), у пациентов с COVID-19 выявлено статистически значимое нарастание  $HR$  пернициозной анемии ( $HR=1,72$ ), спондилитов ( $HR=1,32$ ), РА ( $HR=1,29$ ), других «аутоиммунных» артритов ( $HR=1,43$ ), псориаза ( $HR=1,42$ ), пузырчатки ( $HR=1,42$ ), пемфигоида ( $HR=2,29$ ), болезни Грейвса ( $HR=1,30$ ), АФС ( $HR=2,12$ ), иммунной тромбоцитопении ( $HR=2,1$ ), рассеянного склероза ( $HR=2,66$ ) и васкулитов ( $HR=1,46$ ). Примечательно, что у пациентов с COVID-19, получивших 2 дозы вакцины против SARS-CoV-2, имело место снижение риска болезни Грейвса, АФС, иммунных тромбоцитопений, пемфигоида, СКВ и других «аутоиммунных» артритов [59]. В другом ретроспективном популяционном исследовании (354 527 пациентов с COVID-19; 6 134 940 лиц без COVID-19) отмечено увеличение риска гнездной алопеции ( $HR=1,12$ ), тотальной алопеции ( $HR=1,74$ ), АНЦА-СВ ( $HR=2,76$ ), болезни Крона ( $HR=1,68$ ) и саркоидоза ( $HR=1,59$ ). [60]. В целом риск перечисленных выше аутоиммунных заболеваний, а также язвенного колита, РА, болезни Стилла взрослых, СШ и АС ассоциировался с тяжестью COVID-19.

Все это вместе взятое позволило предположить «триггерную» роль инфекции вирусом SARS-CoV-2 (концепция «аутоиммунного» вируса) как потенциального этиологического фактора аутоиммунной патологии [7–12, 61].

Данные, касающиеся риска инфекции SARS-CoV-2 и ее влияния на течение ИБПЗ и, напротив, связи между ИБПЗ и тяжестью COVID-19, отличаются большой вариабельностью и уточняются по мере увеличения числа пациентов с ИБПЗ, перенесших COVID-19 [62–70]. При ИБПЗ мужской пол, пожилой возраст, активность воспаления, необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология (при ИБПЗ встречаются чаще, чем в популяции) приводят к увеличению «чувстви-

тельности» к SARS-CoV-2 и склонности к тяжелому течению COVID-19 [21, 71–75]. У пациентов с ИБПЗ отмечено увеличение риска ( $RR$ , risk ratio) инфекции SARS-CoV-2 ( $RR=1,53$ ; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,16–2,01) и летальности ( $OR=1,74$ ; 95% ДИ: 1,08–2,80), хотя  $OR$  госпитализаций, поступления в ОИТ и механической вентиляции легких не отличался от контроля. Риск ( $HR$ ) тяжелого течения COVID-19 ассоциировался с обнаружением ревматоидного фактора ( $HR=1,97$ ; 95% ДИ: 1,58–2,46) и эрозивным поражением суставов ( $HR=1,93$ ; 95% ДИ: 1,41–2,63) [66]. При РА отмечено увеличение риска тяжелого течения COVID-19 [76], включая потребность в госпитализации [77], развитие венозного тромбоза [78], сепсиса [79], летальности [66, 79–81]. Привлекает внимание проблема диагностики и лечения пациентов с ИБПЗ с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), ИЗЛ при ИБПЗ имеет сходные черты с COVID-19-пневмонией [82]. У пациентов с РА-ИЗЛ наблюдается тяжелое течение COVID-19 [66], а инфекция SARS-CoV-2 может индуцировать развитие обострения ИЗЛ у пациентов с РА [83, 84]. Так, если в целом у пациентов с РА риск ( $HR$ ) тяжелого течения COVID-19 составил 1,75 (95% ДИ: 1,45–2,10), то при РА-ИЗЛ он был существенно выше ( $HR=2,50$ ; 95% ДИ: 1,66–3,77). Примечательно, что, по данным экспериментальных исследований, иммунизация мышей с коллагеновым артритом S-белком вируса SARS-CoV-2 приводит к нарастанию тяжести артрита и увеличению концентрации аутоантител к PF4 и АФЛ [85].

Как уже отмечалось, лечение противовоспалительными препаратами, применяющимися при ИБПЗ, с одной стороны, потенциально может способствовать персистенции и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19, и снижать эффективность вакцинации против вируса SARS-CoV-2; с другой стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления [17, 86, 87] (табл. 2).

**Таблица 2.** Течение COVID-19 и эффективность вакцинации на фоне противовоспалительной терапии у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Препараты	Тяжелое течение COVID-19	Эффективность вакцинации против SARS-CoV-2
Ритуксимаб	↑↑↑	↓↓
Глюкокортикоиды	↑	↓
Ингибиторы JAK	↑	↓
Сульфасалазин	↑	?
Гидроксихлорохин	↓?	–
Колхицин	↓?	–
Метотрексат	–	↓↓
Микофенолата мофетил	↑	↓
Лефлуномид	?	?
Абатацепт	–	↓
Ингибиторы ИЛ-6	–	–
Ингибиторы ФНО-α	↓?	–
Ингибиторы ИЛ-1	–	?
Ингибиторы ИЛ-17/23	–	–

**Примечание:** JAK – янус-киназа (Janus kinase); ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли

Деплеция В-клеток на фоне лечения ритуксимабом (РТМ), представляющим собой химерные МАТ к CD20 антигену В-клеток [88–90], ассоциируется с повышенной предрасположенностью к инфекции SARS-CoV-2, тяжелому течению COVID-19 и летальностью [91–93]. Данные о негативном влиянии фармакотерапии на прогноз у пациентов с COVID-19 получены в отношении ГК (в дозе >10 мг/сут.) [75, 77, 94, 95] и ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) [75, 96]. Применение ГК ассоциировалось с существенным (в 2,76 раза) увеличением летальности, связанной с COVID-19 во время второй волны инфекции в Великобритании [97]. Отмечено, что лечение ГК, РТМ и метотрексатом приводит к снижению иммуногенности вакцин против вируса SARS-CoV-2 [98, 99]. В то же время имеются данные о том, что применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) не влияет на риск госпитализации, связанной с COVID-19 [78, 94].

### 3. COVID-19 и аутоиммунитет

Различные вирусные инфекции могут индуцировать развитие аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодополняющих механизмов: «молекулярной мимикрии» вирусных и аутоантигенных эпитопов; процесса «распространения эпитопа» (epitope spreading); посторонней (bystander) активации иммунного ответа; презентации «суперантигена; стимуляции инфламماسом; нарушения синтеза интерферона (ИФН) типа I [100, 101]. Феномен «молекулярной мимикрии» как потенциальный механизм аутоиммунной патологии продемонстрирован в отношении широкого спектра вирусных инфекций, включая вирус Эпштейна — Барр, вирус Коксаки, цитомегаловирус, энтеровирус, вирусы гепатита В и С, ВИЧ, парвовирус В19 [100] и SARS-CoV-2 [11].

При рассмотрении общих (частично «перекрещивающихся») механизмов COVID-19 и CAP3 обращает на себя внимание существование взаимосвязи между воспалением и гиперкоагуляцией, составляющей основу патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» («иммуотромбоз») [102], развитие которого опосредуется синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), аутоантител, компонентов системы комплемента и нейтрофилов, индуцирующих нарушение гемостаза, активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатия) [13, 103].

#### 3.1. В-клетки

О сходстве фундаментальных механизмов аутоиммунитета при ИБРЗ и COVID-19 свидетельствуют данные об активации экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, который развивается в ранней фазе вирусных и бактериальных инфекций вне ростковых центров (РЦ) лимфоидных фолликулов, характеризуется синтезом антител с низкой частотой соматических мутаций, формированием менее «сильной» иммунологической памяти, чем РЦ-иммунный ответ [104], и экспансией «двойных негативных» IgGD-CD27<sup>-</sup> клеток (DN2, double negative) [105]. При СКВ образование DN2-клеток коррелирует с гиперпродукцией аутоантител и активным течением болезни [104], а при COVID-19 — с активностью воспаления, критическим течением и летальностью [106]. У пациентов с COVID-19 обнаружение этих клеток ассоциируется с уве-

личением сывороточной концентрации «воспалительных» биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), хемокин IP-10 (CXCL10, interferon gamma-induced protein 10) и интерлейкин (ИЛ) 6. Иммунный ответ против SARS-CoV-2, который инициируется при связывании вируса с TLR3 (Toll-like receptor 3) и TLR7 («сенсоры» РНК), вызывает индукцию DN2-аутореактивных В-клеток и ассоциированных с возрастом В-клеток. Активация TLR играет важную роль в иммунопатогенезе COVID-19 [107] и СКВ [108]. Однако остается неясным, является ли ЭФ-путь В-клеточного иммунного ответа причиной или следствием тяжелого течения COVID-19 и СКВ, и каково его участие в гиперпродукции «провоспалительных» медиаторов и аутоантител.

#### 3.2. Аутоантитела

Важным доказательством развития аутоиммунной патологии при COVID-19 является гиперпродукция аутоантител, которые не только рассматриваются как диагностические маркеры аутоиммунных заболеваний, но и играют существенную роль в патогенезе хронического воспаления [109, 110]. Аутоантитела разделяются на две основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей и выполняющие защитную функцию (удаление подвергнутых апоптозу клеток, ресольция воспаления за счет ингибции активности провоспалительных цитокинов и др.), и потенциально «патогенные» аутоантитела, индуцирующие воспалительное повреждение тканей [5, 110, 111]:

- стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов;
- блокирование нейрональной трансмиссии;
- индукция клеточного лизиса, тробовоспаления, нарушений иммунорегуляции и клеточной сигнализации;
- образование иммунных комплексов (ИК), индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление и/или Fc-рецептор-зависимую активацию клеток иммунной системы.

При адаптации классических серологических подходов, включающих метод непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и иммуноферментный метод (ИФМ) с «омиксными» технологиями (белковые микрочипы, мультиплексный анализ, библиотека пептидов, фаговый дисплей, проточная цитофлюориметрия, масс-спектрометрия и др.), определяющихся как «аутоантигеномика» [112], в сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружен широкий спектр органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, некоторые из которых «уникальны» для COVID-19, другие встречаются при различных аутоиммунных заболеваниях [7–11, 113–116]. Аутоантитела, выявляемые в сыворотках пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в различные периоды болезни, можно условно разделить на следующие основные категории:

- Аутоантитела к внеклеточным и секретируемым белкам (exoproteom), включая мембранные белки иммунных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, цитокины и их клеточные рецепторы.
- Аутоантитела к внутриклеточным антигенам (антинуклеарные антитела), характерные для CAP3.
- Аутоантитела к фосфолипидам (АФЛ) и фосфолипид-связывающим белкам, характерные для антифосфолипидного синдрома (АФС).
- Аутоантитела к компонентам сердечно-сосудистой системы.

- Антииреидные аутоантитела.
- Аутоантитела против GPCRs (G-protein-coupled receptors).
- Нейрональные аутоантитела.
- Аутоантитела с другой специфичностью.

Данные, касающиеся спектра аутоантител при COVID-19 с акцентом на их клиническое значение при САРЗ, представлены в обзоре [4]. Обнаружение по крайней мере одного типа аутоантител («латентный» аутоиммунитет) и более одного типа аутоантител («полиаутоиммунитет») отмечено у 83% пациентов с COVID-19 и у 62% пациентов с «длительным» COVID [116]. При этом у пациентов с COVID-19 и «длительным» COVID отмечена корреляция между гиперпродукцией аутоантител и выраженностью гуморального иммунного ответа к белкам SARS-CoV-2 (S1, S2 и BRD) [117, 118]. Установлено, что моноклональные антитела к SARS-CoV-2 перекрестно реагируют с 28 из 55 исследованных тканевых аутоантигенов, включая «барьерные» белки, белки тканей желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, нервной системы и др. [119]. При картировании антигенных эпитопов выявлена гомология между компонентами SARS-CoV-2 (S-белок, нуклеопротеин) и тканевыми антигенами, включая митохондрии M2, F-актин, тропонин и др. При изучении структурной гомологии между белками SARS-CoV-2 и белками человека с использованием расчетного (computational) метода идентифицировано 346 белков, содержащих домены с высокой структурной гомологией с белком SARS-CoV-2, среди которых 102 белка обладали функциональной активностью, потенциально участвующей в патогенезе COVID-19 [120].

Все это вместе взятое поддерживает концепцию о роли «молекулярной мимикрии» в развитии аутоиммунных нарушений при COVID-19.

### 3.2.1. Антитела к интерферону

Один из центральных механизмов, определяющих тяжелое течение и летальность при COVID-19, ассоциируется с гиперпродукцией аутоантител, нейтрализующих ИФН- $\alpha$ 2 [121–123], что в сочетании с аутосомально-рецессивными дефектами генов ИФН типа I (с потерей функции) ослабляет иммунный ответ к вирусу SARS-CoV-2 [123, 124]. У лиц пожилого возраста, заболевших COVID-19, синтез аутоантитела к ИФН- $\alpha$ 2 вносит вклад в риск летальности (15–20%) и у 24% пациентов ассоциируется с развитием «прорывной» инфекции после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 [125]. Примечательно, что при СКВ обнаружение антител к ИФН- $\alpha$ 2 может приводить к тяжелому течению COVID-19 [126] и риску развития инфекций [127]. Однако у пациентов с длительным COVID антитела к ИФН- $\alpha$ 2 не выявляются [128].

### 3.2.2. Антитела к экзопротеому

С использованием метода REAP (rapid extracellular antigen profiling), позволяющего определять аутоантитела к 2688 внеклеточным и секретируемым белкам (экзопротеом), в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19 [129] и СКВ [130] обнаружены аутоантитела к широкому спектру белков, обладающих иммуномодулирующей активностью (цитокины, хемокины, компоненты комплемента) и мембранным белкам различных клеток. Патогенетические эффекты аутоантител связывают с ингибированием

иммунорецепторной сигнализации и нарушением композиции периферических иммунных клеток, что, как полагают, приводит к нарушению функции клеток иммунной системы и ослаблению контроля вирусной инфекции. В пользу потенциального патогенетического значения аутоантител свидетельствует тот факт, что мышинный «суррогат» этих аутоантител индуцирует патологию у мышей, инфицированных SARS-CoV-2. В опытах *in vitro* подтверждена функциональная активность антител к ИЛ-33 и PD-L2 при СКВ [130]. В другом исследовании (проточная цитофлюориметрия, функциональные тесты, аналитический протеомный анализ) в сыворотках пациентов с критическим COVID-19 обнаружены высокоафинные комплемент-активирующие аутоантитела изотипа IgM (реже — IgG и IgA), реагирующие с аутоантигенами (236 аутоантигенов-кандидатов) мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток легких [131].

### 3.2.3. Антитела к фосфолипидам и фосфолипид-связывающим белкам

В спектре аутоиммунных проявлений COVID-19 особое внимание привлечено к тромботическим осложнениям (COVID-19-коагулопатия), напоминающим АФС, проявляющимся рецидивирующими тромбозами (артериальные и/или венозные), акушерской патологией и присутствием аФЛ [132, 133]. В рамках АФС выделяют так называемый катастрофический АФС — редкую потенциально летальную патологию, характеризующуюся распространенным внутрисосудистым микротромбозом, напоминающим COVID-19-коагулопатию [13]. К диагностическим маркерам АФС относятся антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I ( $\beta$ 2-ГПИ). При оценке связи между гиперпродукцией аФЛ и развитием COVID-19 коагулопатии следует принимать во внимание существование так называемого «серонегативного» варианта АФС [134], при котором (как и при COVID-19) образуются аКЛ и антитела к  $\beta$ 2-ГПИ, а также антитела, реагирующие с широким спектром фосфолипидов (ФЛ) и ФЛ-связывающих белков, не входящие в диагностические критерии АФС: антитела к нейтральным и отрицательно заряженным ФЛ (фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилэтаноламин (ФЭ)), виментину, протромбину (ПТ), аннексину А5 и др. [127], антитела к белкам тромбоцитов и эндотелиальных клеток (ЭК) [135–140].

При COVID-19 выявление «классических» аФЛ в большей степени коррелирует с тяжелым течением заболевания, чем с тромбозами [141–145]. В то же время имеются данные о том, что обнаружение высоких титров аФЛ ассоциируется с рецидивированием тромбоэмболических осложнений [146]. Получены данные об ассоциации между развитием тромбозов, тяжестью заболевания, риском летальности и обнаружением антител, реагирующих с ФЛ-связывающими белками, в том числе с комплексом лизобифосфатидиловой кислоты и рецептора белка С [139] и аннексином А2 (АНА2) [140]. Напомним, что АНА2 является протективным и противовоспалительным белком, экспрессирующимся в легких, который участвует в фибринолизе, стабилизации клеточных мембран и поддержании целостности легочных микрососудов. Ранее было показано, что антитела к АНА2 коррелируют с венозными и артериальными тромбозами у пациентов с АФС [147]. По данным других исследований, при COVID-19 развитие неврологических нарушений и венозных тромбозов



коррелирует с антителами к ФС и ПТ [148]. Отмечена связь между обнаружением антител к ФС IgM-изотипа и развитием тромбозов, а антител к ФЭ — с увеличением концентрации ИЛ-6 и ферритина [149]. Еще одной «аутоантигенной» мишенью при COVID-19 и АФС является ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with A thrombospondin type 1 motif, member 13), обнаружение антител к которому при COVID-19 ассоциируется с тяжестью заболевания и летальностью, а при АФС — с увеличением риска развития тромбозов [150, 151]. Важный аутоиммунный механизм тромбозов при COVID-19 связан с синтезом антител к тромбоцитарному фактору 4 (ТФ4) [152]. Полагают, что развитие тромботической тромбоцитопении, развивающейся при COVID-19 или вакцинации против инфекции вирусом SARS-CoV-2, может быть связано с индукцией синтеза антител к ТФ4 или комплексу ТФ4/гепарин [153].

### 3.2.4. Антиядерные антитела

Гиперпродукция характерных для CAP3 антиядерных (ядерных) антител (АНА) ассоциируется с тяжёлым течением COVID-19, активностью воспаления, развитием «длительного» COVID-19 [117, 154–163]. S.E. Chang и соавт. [117] с использованием мультиплексной платформы исследовали аутоантитела к 53 аутоантигенам, характерным для ИБПЗ, эндокринных и гастроэнтерологических аутоиммунных заболеваний, аутоантигенам, ассоциированным с хроматином, и антитела к цитокинам. В целом аутоантитела обнаружены в сыворотке 50% пациентов с COVID-19 и менее чем у 15% пациентов контрольной группы. По данным M.C. Woodruff и соавт. [154], у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отмечено увеличение концентрации АНА (40–62%) и антител к карбомилированным белкам (25–41%). В сыворотках пациентов с тяжёлым течением COVID-19 выявляются антитела к ДНК (а также антитела к ФС), коррелирующие с высоким уровнем D-димера [155], и концентрации свободной ДНК, участвующей в образовании «патогенных» иммунных комплексов (ДНК — анти-ДНК) [156]. У пациентов с COVID-19 отмечена связь между увеличением концентрации антител к двуспиральной (дс) ДНК в сыворотке и цереброспинальной жидкости и тяжестью неврологических симптомов (головкружение, нейтропатия, миопатия, энцефалопатия) [157]. С использованием метода НИФ АНА были обнаружены у 71%, а АНЦА — у 12% пациентов с COVID-19 [158]. Предикторами увеличения титров аутоантител были женский пол ( $p=0,01$ ), пожилой возраст ( $p=0,005$ ), высокие значения индекса коморбидности Charlson ( $p=0,004$ ). Интересно, что обнаружение аутоантител к NuMA (nuclear mitotic apparatus) ассоциировалось с острым поражением почек, потребностью в вентилизации легких и снижением клубочковой фильтрации ( $p<0,0001$ ). По данным S.H. Park и соавт. [159], АНА обнаружены у 58,3% пациентов с тяжёлым COVID-19 и являлись независимыми предикторами летальности (28 дней). Увеличение частоты обнаружения и титров АНА у пациентов с длительным COVID ассоциируется с ослаблением иммунного ответа к SARS-CoV-2 (низкие титры нейтрализующих антител), увеличением концентрации СРБ и D-димера [160]. Связь между увеличением титров «тканевых» аутоантител (кожа, скелетная мускулатура, сердце) по данным НИФ и тяжёлым течением COVID-19 отмечена и другими

авторами [161]. Увеличение титров АНА (гомогенное свечение по данным НИФ) выявлено после вакцинации против SARS-CoV-2, однако динамика уровня потенциально патогенных аутоантител (АНЦА, аФЛ и др.) отсутствовала [162]. По данным W. Zhang и соавт. [163], у пациентов с COVID-19 отмечена связь между обнаружением антител к экстрагируемому ядерному антигену, увеличением концентрации ИЛ-6 и летальностью.

Интересным примером общности патогенетических механизмов COVID-19 и CAP3 является субтип ДМ — амиопатический ДМ [164], характерным лабораторным биомаркером которого является антитела к MDA-5 (anti-melanoma differentiation-associated protein 5). Напомним, что белок MDA-5 выполняет функцию внутриклеточного «сensors» вирусной РНК (в том числе коронавируса) [165]. Спектр клинических проявлений амиопатического ДМ (анти-MDA-5 синдром) характеризуется развитием васкулита и ИЗЛ, рентгенологически сходного с COVID-19-пневмонией. Интересно, что при COVID-19 увеличение концентрации антител к MDA-5 коррелирует с тяжестью заболевания, неблагоприятным прогнозом [166], а при «длительном» COVID — с нейropsychическими нарушениями [157]. Гиперпродукция антител к MDA5 ассоциируется с развитием дерматомиозита после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 [167].

Почти у половины пациентов с «длительным» COVID-19 (в течение 3–12 месяцев после инфекции) обнаруживаются АНА в высоких титрах, в том числе аутоантитела к U1-snRNP и SS-B/La (статистически значимо коррелируют с выраженностью усталости, одышки и кашля), а также аутоантитела к MDA-5, CD255, PM-Scl, SmD1, PCNA, SSA/Ro60, Ku и DFS70, и увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  и СРБ [168]. В сыворотках пациентов с «длительным» COVID-19 через 8 месяцев после выздоровления от острой инфекции выявляются IgG-аутоантитела ( $>10\%$  к каждому аутоантигену), реагирующие с кальпротектином, CD4,  $\beta$ 2-ГП-I, ИФН-2 $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , RNP/Sm, CENP-B, U1-RNP-68, PM/Scl75, SmD, витронектином, гистоном [118]; обнаружение аутоантител к кальпротектину ассоциируется с благоприятным исходом. В другом исследовании у пациентов с «длительным» COVID-19 (через 4–8 месяцев после завершения инфекции) выявлены «латентные» аутоантитела к циклическим цитруллинированным белкам (маркер РА) и тканевой трансглутаминазе (маркер целиакии) [169]. Увеличение уровня «волчаночных» АНА до дебюта инфекции SARS-CoV-2 (латентный аутоиммунитет) может быть фактором риска «длительного» COVID-19 [170]. Следует подчеркнуть, что поскольку «позитивность» по АНФ является обязательным лабораторным диагностическим критерием СКВ, развитие клинических симптомов (лихорадка, усталость, депрессия, алоpecia, головные боли, когнитивные нарушения, миалгии, артралгии и др.), наблюдаемых у пациентов как с длительным COVID, так и с СКВ, в сочетании с обнаружением АНФ, аФЛ и/или других «волчаночных» аутоантител может привести к гипердиагностике СКВ, особенно на «преклинической» стадии, а следовательно, к неоправданному назначению терапии ГК [171]. Так, по данным K. Son и соавт. [172], у пациентов с длительным COVID стойкое увеличение концентрации АНА (в первую очередь антител U1 мРНП и анти-SSA/La) ассоциировалось с выраженностью усталости ( $p<0,028$ ) и одышкой ( $p<0,003$ ), увеличением концентрации ФНО- $\alpha$  и СРБ.

### 3.2.5. Другие аутоантитела

При анализе аутоантител к 58 аутоантигенам отмечено увеличение титров аутоантител к 16 аутоантигенам (пептиды амилоида  $\beta$ ,  $\beta$ -катенин, кардиолипид, клаудин, фибулин, рецептор инсулина  $\alpha$ , тромбоцитарный гликопротеин и др.), коррелирующее с пожилым возрастом и тяжестью COVID-19 [173]. При этом выявление аКЛ, антител к клаудину и тромбоцитарному гликопротеину позволяло наиболее четко стратифицировать пациентов с тяжелым COVID-19 и прогнозировать риск тяжелого течения COVID-19 у лиц пожилого возраста. Сходные данные получены G.C. Baocchi и соавт. [174], которые при изучении IgG и IgA аутоантитела к 58 аутоантигенам, характерным для аутоиммунных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, АФС, рассеянный склероз и другие нейроиммунные, нейродегенеративные и нейропсихические заболевания, целиакия, миастения гравис, РА, СКВ, диабет 1-го типа и др.), обнаружили увеличение уровня антител к 42 и 25 аутоантигенам соответственно, коррелирующее с тяжестью COVID-19 и возрастом пациентов. Это позволяет предположить, что аутоиммунные нарушения являются одним из механизмов, определяющих более тяжелое течение COVID-19 у лиц пожилого возраста [175–177]. Однако в другом исследовании, проведенном той же группой авторов, частота обнаружения и увеличения титров аутоантител в большей степени ассоциировалось с тяжестью COVID-19, чем с возрастом пациентов [178].

Определенную специфику воспалению при COVID-19 придает механизм инфицирования вирусом SARS-CoV-2, который, используя в качестве рецептора (Р) ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) 2, индуцирует «дисрегуляцию» системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), характеризующуюся избыточным образованием ангиотензина II (АнгII), обладающего «провоспалительными», вазоконстрикторными и «профибротическими» эффектами [179]. В этой связи привлекает внимание обнаружение у пациентов с COVID-19 антител к АПФ2 [180–182], рецептору ангиотензина 1-го типа [180] и эндотелину [182]. IgM-антитела к АПФ2 коррелируют с тяжестью COVID-19 и развитием комплемент-зависимого повреждения ЭК [180]; обнаружение антител к АПФ2 коррелирует с нарушением регуляции артериального давления, низкой оксигенацией кислородом и тяжестью COVID-19 [183]. Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотках пациентов с COVID-19, длительным COVID [184] и CAP3 (ССД, СШ) [185] функционально активных аутоантител к GPCRs, коррелирующих с тяжестью COVID-19 [184].

Имеются данные об обнаружении в сыворотках пациентов с COVID-19 IgA-антител к белкам В и С легочного сурфактанта, которые отсутствовали у пациентов, страдающих гриппом и бактериальной пневмонией [185]. Полагают, что эти аутоантитела могут участвовать в развитии коллапса легочной ткани и нарушении оксигенации легких.

Наряду с антителами к ИФН- $\alpha$  в сыворотках пациентов с COVID-19 и длительным COVID выявляются антитела к хемокинам, среди которых увеличение концентрации антител к CXCL17, CCL19 и CCL22 (хемокиновый автограф COVID-19) ассоциировалось с благоприятным течением длительного COVID [186]. Кроме того, в сыворотках взрослых пациентов с критическим COVID-19 присутствуют антитела к ИЛ-1Ра (рецепторный антагонист) и програнулину [187], а у детей с мультисистемным воспалительным

синдромом — антитела к ИЛ-1Ра [188]. Полагают, что антитела к ИЛ-1Ра могут нарушать сигнализацию ИЛ-1, играющего важную роль в иммунопатогенезе COVID-19 [189], а програнулин выполняет функцию противовоспалительного лиганда провоспалительного рецептора 1 и 2 ФНО и DR3 (член суперсемейства ФНО-рецепторов 1A, 1B и 25), подавляет провоспалительные эффекты этого цитокина [190]. Примечательно, что антитела к програнулину обнаружены у трети пациентов с ССД и другими CAP3 [191].

### 3.3. Нейтрофилы

В развитии органной патологии, связанной с тромбозом при COVID-19 и при ИВРЗ, обсуждается роль нейтрофилов [192, 193]. Среди механизмов, определяющих как «физиологическую», так и «патологическую» функцию нейтрофилов, особое внимание привлечено к способности нейтрофилов формировать «сетевые» (web-like) структуры, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» или NETs (neutrophil extracellular traps) [194, 195]. Полагают, что избыточное образование NETs, являющихся потенциальным «источником» аутоантигенов, индуцирует синтез аутоантител и «провоспалительных» цитокинов, является одним из универсальных аутоиммунных механизмов «тромбовоспаления» при COVID-19 и ИВРЗ. Нейтрофильная инфильтрация легких у пациентов с ОРДС ассоциируется с формированием NETs и биомаркерами NETs (комплексы ДНК — МПО, ДНК — цитрулинированный гистон 3), коррелирующими с тяжестью заболевания [196]. Повреждение ЭК и тромбоз, индуцированный NETs при COVID-19, связаны с активацией системы комплемента и продукцией тканевого фактора [197]. При COVID-19 образование NETs (увеличение концентрации комплекса миелопероксидазы и ДНК) ассоциируется с тяжестью COVID-19 и маркерами гиперкоагуляции (растворимый Р-селектин, фактор VIII, фактор фон Виллебранда, ТФ4) [198]. Избыточное образование NET обнаружено при широком круге ИВРЗ, ассоциирующихся с развитием тромбовоспаления [194, 195]. В крови пациентов с COVID-19 [199], СКВ с или без АФС [200–202] обнаружены антитела к компонентам NETs. При COVID-19 гиперпродукция аФЛ ассоциируется с гиперактивацией нейтрофилов (включая маркеры NETs), тяжестью [203] и развитием длительного COVID [204]. IgG-фракция сыворотки пациентов с СКВ способствует образованию и ингибирует разрушение NETs [202, 205]. При СКВ гиперпродукция антител NET IgG-изотипа ассоциировалась с поражением головного мозга, а IgM-изотипа — с активацией комплемента [200]. Потенциальное патогенетическое значение антител к NETs при COVID-19 и CAP3 может быть связано не только с индукцией, но и со способностью стабилизировать структуру NET и тем самым замедлять их клиренс из кровяного русла, а также активацией системы комплемента [206]. Полагают, что антитела к NET могут быть новым биомаркером АФС [206].

### 3.4. Система комплемента и иммунные комплексы

Универсальный механизм патогенеза COVID-19 и ИВРЗ тесно связан с системой комплемента [207, 208], неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбовоспаления [209] при заболевании человека, так называемых «комплементопатиях» [210]. У пациентов с COVID-19 наблюдается образование анафилотоксинов (C4d, sC5b-9, C5a),



коррелирующее с тяжестью дыхательной недостаточности, выраженностью «гипервоспаления» [211, 212], маркерами гиперкоагуляции [213]. При тяжелом течении COVID-19 синтез антилимфоцитарных антител IgM-изотипа ассоциируется с активацией комплемента и развитием лимфопении [214]. Активация системы комплемента и мутации генов белков, контролирующих активацию системы комплемента, обнаружены более чем у половины пациентов с катастрофическим АФС [215]. Однако данные, касающиеся генетических дефектов системы комплемента при COVID-19, пока отсутствуют. В то же время отмечена корреляция между формированием NETs (комплекс миелопероксидаза — ДНК), активацией комплемента и маркерами гиперкоагуляции при COVID-19 [216], а также с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [217–219]. ЦИК, вызывающие FcγRIIIA/CD16A активацию моноцитов, выявлены в сыворотках 80% пациентов с тяжелым COVID-19, а их уровень сопоставим с таковым при СКВ. Полагают, что ЦИК (наряду с антителами к NET), вызывающие активацию нейтрофилов, тромбоцитов и ЭК, является важным механизмом NET-индуцированного тромбоза при COVID-19 и CAP3 [218]. Образование ЦИК может быть связано как с выраженным гуморальным иммунным ответом против S-белка SARS-CoV-2, так и с образованием «аутоиммунных» ИК, состоящих из аутоантител и аутоантигенов. Примечательно, что при COVID-19 [219, 220], как и при СКВ [221, 222], наблюдается нарушение гликозилирования (афукозилирование) IgG, что потенциально может приводить к более выраженной провоспалительной активности аутоантител и ИК.

Таблица 3. Противовоспалительные препараты, применяющиеся для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний и COVID-19 [18, 223–227]

Препараты	Молекулярные механизмы действия	Иммунные и противовирусные эффекты	Показания при ИВРЗ	Статус при COVID-19
<b>Химические синтезированные противовоспалительные препараты</b>				
Глюкокортикоиды	↓ факторы транскрипции NF-κB, AP-1, JAK-STAT ↑ экспрессия GILZ	↓ синтез ИЛ-1α/β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН-γ, ФНО-α, ГМ-КСФ ↓ противовирусный иммунный ответ	Все ИВРЗ	Регистрация для лечения COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома
Гидроксихлорохин	Изменение внутриклеточного pH, интерференции с активностью лизосом и аутофагией, нарушением стабильности их биомембран, модуляции активности нескольких сигнальных путей и факторов транскрипции в клетках, участвующих в фагоцитозе	↓ ДК и АПК, сигнальных путей TLR7/9 cGAS-SING ↓ синтез ИЛ-1, ФНО-α, ИФН-γ ↓ репликация SARS-CoV-2 и других вирусов	СКВ, РА	Данные противоречивы
Ингибиторы JAK	Ингибирование сигнализации JAK-зависимых цитокинов	↓ эффекты ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-α, ИФН-γ, ГМ-КСФ и др. ↓ репликация SARS-CoV-2 (барицитиб)	РА, АС, ПсА, псориаз	Регистрация в комбинации с ремдесивиром
Колхицин	Ингибирование NLRP3-инфламмасом	↓ ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-6	АВЗ, подагра, перикардит	Эффективен по данным открытых исследований
<b>Генно-инженерные биологические препараты</b>				
Ингибиторы ФНО-α	Связывание и нейтрализация ФНО-α	↓ ФНО-зависимое воспаление (NF-κB, TRAF2): синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, ММП лейкоцитами, неоваскуляризация, ингибция Трег	РА, АС, ПсА, псориаз, ЮИА, БК, ЯК, увеит	У пациентов с ИВРЗ, получающих ингибиторы ФНО-α, наблюдается более легкое течение COVID-19

4. Фармакотерапия и вакцинация

Вся совокупность полученных в настоящее время фактов позволяет обсуждать существование «аутоиммунного» субтипа COVID-19. Выделение его может иметь важное клиническое значение с точки зрения персонификации антикоагулянтной и противовоспалительной терапии. Как уже отмечалось, ряд препаратов, вначале разрабатывавшихся для лечения ИВРЗ, в настоящее время «репозиционированы» для контролирования COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, однако их применение имеет свою специфику, в первую очередь связанную с подавлением противовирусного иммунитета (табл. 3).

Современные рекомендации, касающиеся противовоспалительной терапии COVID-19, основанные на материалах контролируемых исследований, представлены в серии обзоров [18, 19, 226, 227]. Подходы к профилактике и лечению длительного COVID разработаны недостаточно [33] и находятся на разных стадиях клинических исследований [35, 228]. Рассмотрим потенциальные возможности фармакотерапии длительного COVID с позиции ревматологии, в первую очередь связанные с влиянием на аутоиммунное воспаление и коморбидную патологию, включая сердечно-сосудистые заболевания, тромботические нарушения [229–234], метаболический синдром [235], остеонекроз [236] и др., влияющие на риск развития и исходы длительного COVID (табл. 4).

4.1. Аминохинолиновые производные

Уже с начала пандемии COVID-19 было привлечено внимание к использованию хлорохина и гидроксихлорохина (ГХ), синтетических производных хинина

Препараты	Молекулярные механизмы действия	Иммунные и противовирусные эффекты	Показания при ИВРЗ	Статус при COVID-19
Ингибиторы ИЛ-6	Блокирование ИЛ-6 рецепторов или нейтрализация ИЛ-6	↓ ИЛ-6-зависимое воспаление (JAK-1): пролиферация, выживаемость Т-клеток, дифференцировка Th17-клеток, подавление Трег, выживаемость и синтез антител В-клетками, синтез острофазовых белков	РА, ГКА, СВЦ	Эффективен по данным открытых исследований и мега-трайлов в комбинации с ГК при тяжелом COVID-19
Ингибиторы ГМ-КСФ	Блокирование рецепторов или нейтрализация ИЛ-6	Противовоспалительные эффекты: дифференцировка, пролиферация и «провоспалительный» фенотип, активация ДК	РА (клинические испытания фазы III)	Эффективны по данным открытых исследований. Не эффективны по данным РКИ
Ингибиторы ИЛ-1	Нейтрализация эффектов ИЛ-1	ИЛ-1-зависимое воспаление (MyD88, IRAKs, TRAFs, NF-κB): активация лейкоцитов, фибробластов, Т-клеток, дифференцировка Th17-клеток, синтез ММП	АВЗ, РА, подагрический артрит	Эффективны по данным открытых исследований. Не эффективны по данным РКИ
Ингибиторы оси ИЛ17/ИЛ-23	Нейтрализация цитокинов	Подавление Th17-типа иммунного ответа	Псориаз, АС, ПсА	Клинические испытания не проводятся; лечение ингибиторами ИЛ-17/23 не приводит к риску инфицирования и тяжелого течения COVID-19
Ингибиторы комплемента	Нейтрализация анафилатоксинов (C3A/C5A)	Подавление комплемент-зависимого воспаления	Атипичный ГУС Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Миастения Оптический нейромиеелит.	Эффективны по данным открытых исследований. Проводятся РКИ

**Примечание:** ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; AP-1 – activating protein 1, JAK-STAT – Janus kinases – signal transducer and activator of transcription proteins; GILZ – glucocorticoid-induced leucine zipper; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ДК – дендритная клетка; АПК – антиген-презентирующая клетка; TLR – Toll-like receptor; cGAS – cyclic GMP-AMP synthase; SING – stimulator of interferon genes; СКВ – системная красная волчанка; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориаз; АВЗ – аутовоспалительные заболевания; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; ГКА – гигантоклеточный артериит; СВЦ – синдром высвобождения цитокинов; ГК – глюкокортикоиды; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ММП – матриксные металлопротеиназы; ГУС – гемолитико-уремический синдром

**Таблица 4. Фармакотерапия длительного COVID**

Препараты	Обоснования применения при CAP3 и длительном COVID
Гидроксихлорохин	<p>Эффективен при СКВ и других ИВРЗ [237, 238].</p> <p>Подавляет репликацию вирусов, включая SARS-CoV-2 (в высоких дозах) [239].</p> <p>Подавляет развитие воспаления [237].</p> <p>При СКВ [238]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рекомендуется всем пациентам с СКВ и АФС [240, 241];</li> <li>• снижает риск развития СКВ;</li> <li>• снижает активность и тяжесть, предотвращает развитие обострения;</li> <li>• снижает уровень аФЛ, ассоциирующийся с уменьшением риска развития тромбоза [242–247];</li> <li>• снижает риск развития сахарного диабета [248, 249];</li> <li>• улучшает липидный профиль;</li> <li>• снижает риск развития инфекций;</li> <li>• улучшает минеральную плотность костной ткани;</li> <li>• снижает риск развития остеонекроза.</li> </ul>
Колхицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эффективен при аутовоспалительных заболеваниях [250, 251].</li> <li>• Эффективен при COVID-19 [252, 253].</li> <li>• Снижает риск кардиоваскулярных осложнений, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов [254–257].</li> <li>• Эффективен при идиопатическом рецидивирующем перикардите [258, 259].</li> </ul>
Ингибиторы ИЛ-6	ИЛ-6 участвует в иммунопатогенезе РА COVID-19, COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома и длительного COVID [19]

**Примечание:** CAP3 – системные аутоиммунные ревматические заболевания; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; аФЛ – аутоантитела к фосфолипидам; ИЛ – интерлейкин

(4-аминохинолиновые препараты), которые много лет применяются для лечения малярии и широкого круга ИВРЗ [237]. В отношении фармакотерапии COVID-19 основные надежды возлагались в первую очередь на противовирусные эффекты высоких доз этих препаратов [238, 264], в то время как в ревматологии применение ГХ (в низких дозах) основывалось на их противовоспалительных, иммуномодулирующих и антикоагулянтных эффектах [237]. На экспериментальной модели АФС получены данные об «антикоагулянтном» действии ГХ [265, 266] и нормализации антикоагулянтных свойств ЭК [267, 268]. В клинических исследованиях продемонстрированы «антитромботические» эффекты ГХ и снижение концентрации аФЛ у пациентов с первичным АФС [242–247]. Следует иметь в виду, что увеличение концентрации аФЛ ассоциируется с увеличением частоты кардиоваскулярных осложнений ( $n=2427$ ) и биомаркерами активации эндотелия в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [269]. Можно предположить, что при длительном COVID применение ГХ может быть показано в первую очередь пациентам, у которых имеются клинично-лабораторные проявления коагулопатии, аутоиммунные нарушения (особенно увеличение концентрации аФЛ) и коморбидная патология (атеросклеротическое поражение сосудов, сахарный диабет и метаболический синдром и др.).

#### 4.2. Колхицин

Представляет интерес использование колхицина, механизм действия которого определяется его способностью связываться с  $\alpha/\beta$ -субъединицами белка тубулина, что приводит к блокированию сборки и полимеризации микротрубочек — ключевых компонентов цитоскелета, подавлению активации фермента каспазы-1 — компонента NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 или Nod-like receptor protein 3), инфламмосомы, которая регулирует образование ИЛ-1 $\beta$  из неактивного предшественника — про-ИЛ1 $\beta$  [270]. Следует напомнить, что ИЛ-1 $\beta$  относится к числу наиболее важных «провоспалительных» цитокинов, регулирующих реакции врожденного иммунитета, играющего важную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ, в первую очередь связанных с аутовоспалением [271, 272], COVID-19 [273], кардиоваскулярными осложнениями, связанными с атеросклеротическим поражением сосудов [274, 275]. В серии контролируемых и наблюдательных исследований продемонстрирована эффективность колхицина у пациентов с COVID-19. Лечение колхицином ассоциируется со снижением риска кардиоваскулярных осложнений в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [254–257]. К числу кардиоваскулярных осложнений у пациентов с острой инфекцией SARS-CoV-2, длительным COVID и после вакцинации против вируса относится перикардит [258–265], который ассоциируется с увеличением летальности [262, 265]. Колхицин является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения идиопатического рецидивирующего перикардита [266]. Имеются данные о снижении частоты кардиоваскулярной патологии (осложнения атеросклероза, перикардит, эндокардит, миокардит, кардиомиопатия, сердечная аритмия, сердечная недостаточность) на фоне лечения колхицином у пациентов с ИЗЛ [267].

#### 4.2. Ингибиторы интерлейкина 6

ИЛ-6 — плеотропный провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, гиперпродукция которого занимает важное место в иммунопатологии РА и других ИВРЗ [268–270] и COVID-19 [19, 269, 271, 272]. Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с COVID-19 [273] и риском развития длительного COVID [274–277]. По данным С. Schultheiß и соавт. [276], использовавших цифровую эпидемиологию в сочетании с анализом биомаркеров, развитие симптомов длительного COVID-19 имело место у 60% (из 651) пациентов (чаще у женщин, чем у мужчин) и ассоциировалось с увеличением концентрации ИЛ-6 (а также ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ), но не с обнаружением аутоантител (РФ, АНА, аФЛ). Имеются данные о том, что высокий уровень ИЛ-6 ассоциируется с гиперпродукцией антител к ИФН- $\alpha$  [170]. Увеличение концентрации ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО при различных патологических состояниях ассоциируется с выраженностью восприятия боли, тревогой, депрессией, симптомами воспаления [278–281]. Предполагается, что гиперпродукция ИЛ-6 является фактором риска развития нейтроспсихиатрических проявлений, наблюдаемых при длительном COVID [282, 283]. Описана пациентка, страдающая РА с симптомами длительного COVID после перенесенной инфекции вирусом SARS-CoV-2, у которой на фоне лечения МАТ к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаб) отмечено уменьшение интенсивности нейтроспсихиатрических проявлений [284]. ИЛ-6 рассматривается как важный «проатерогенный» цитокин, увеличение концентрации которого ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [285–288]. Накапливаются данные об эффективности МАТ к ИЛ-6 (ziltivekima) в отношении снижения риска кардиоваскулярной патологии у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [289, 290]. В связи с этим представляет интерес изучение кардиоваскулярных эффектов российских МАТ к ИЛ-6 (олокизумаб), в том числе у пациентов с COVID-19 [270]. Отмечена связь между увеличением концентрации ИЛ-6 и развитием COVID-19-ассоциированного ИЗЛ [291], а также обострением при идиопатических ИЗЛ [292] и ИЗЛ при системных заболеваниях соединительной ткани [293]. Следует подчеркнуть, что данные, касающиеся влияния ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб) на риск развития и течение ИЗЛ при РА, противоречивы [294], в то время как при ССД лечение тоцилизумабом ассоциируется со снижением прогрессирования ИЗЛ [295]. Таким образом, целесообразность применения ингибиторов ИЛ-6 при длительном COVID нуждается в дальнейших исследованиях.

#### 4.3. Другие методы лечения

В развитии CAP3 и COVID-19 обсуждается роль дефицита витамина D, метаболит которого 1,25(ОН)2D3 (1,25-dihydroxivitamin D3) является стероидным гормоном, модулирующим врожденный и приобретенный иммунитет. Гиповитаминоз 25(ОН)D3 ассоциируется с риском развития CAP3 [296] и COVID-19 [296, 297]. Лечение холекальциферолом ассоциируется со снижением риска инфекции SARS-CoV-2 [298] и осложнений COVID-18 у пациентов с хронической болезнью почек [299]. По данным рандомизированного контролируемого исследования VITAL



( $n=25871$ ; длительность наблюдения — 5,3 года), частоты аутоиммунных патологий (РА, ревматическая полимиалгия, аутоиммунный тиреоидит, псориаз и др.) снижаются на фоне лечения препаратами витамина D [300].

Предварительные результаты свидетельствуют об определенной положительной динамике клинических и лабораторных нарушений у пациентов с длительным COVID на фоне терапевтического афереза [301].

#### 4.4. Вакцинация

В настоящее время завершено большое количество исследований, посвященных изучению эффективности, иммуногенности и безопасности различных вакцин против вируса SARS-CoV-2 у больных ИБПЗ. Несмотря на возможность развития аутоиммунных реакций, обострения ИБПЗ, прорывных инфекций считается, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред и, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 [302–304].

### 5. Перспективы

Пандемия COVID-19 привлекла внимание к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и за короткое время аккумулировала многие направления научных и клинических исследований, касающиеся иммунопатогенеза и фармакотерапии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [13, 14]. В рамках таксономии иммуновоспалительных заболеваний гипервоспаление при COVID-19 является ярким примером тяжелых последствий, возникающих при сочетанном развитии аутоиммунного и аутовоспалительного патологических процессов [4, 15] (табл. 5).

Однако многие проблемы, касающиеся значения аутоиммунных механизмов в развитии COVID-19, нуждаются в дальнейшем изучении. Акцентируем внимание лишь на некоторых из них.

Установлено, что гиперпродукция аутоантител имеет место не только на фоне инфекции SARS-CoV-2,

но и при критических состояниях, связанных с различными вирусными и бактериальными инфекциями [307]. Это противоречит концепции об «уникальности» SARS-CoV-2 как «аутоиммунного» вируса [8] и свидетельствует о том, что потеря иммунологической толерантности может иметь универсальное значение в иммунопатологии вирусных инфекций. Данные, касающиеся различий в характере аутореактивности у пациентов с длительным COVID по сравнению с пациентами, выздоровевшими от COVID-19 [308], и связи между увеличением титров антитела к вирусным антигенам и аутоантител (OmicsArray™) и тяжестью COVID-19 противоречивы [309]. У пациентов с COVID-19 аутоантитела характеризуются не антиген-специфической реактивностью, а разнородной (promiscuous) полиреактивностью, не ассоциирующейся с нарушением функции белков, с которыми связываются аутоантитела [310]. Можно предположить, что при COVID-19 (и, вероятно, на определенных стадиях развития аутоиммунных заболеваний) синтез аутоантител связан с дифференцировкой полиреактивных В-клеток памяти и/или «bystander» поликлональной активацией аутореактивных В-клеток, синтезирующих низкоаффинные аутоантитела, которые в большей степени проявляют не патогенные, а «защитные» (или нейтральные) эффекты в отношении развития воспаления [311]. Следует подчеркнуть инновационные «аутоантигенные» методы, которые в последние годы все шире используются для определения аутоантител при CAP3 и COVID-19, позволяющие выявлять аутоантитела к ранее не известным аутоантигенам, и при заболеваниях, которые ранее не рассматривались как аутоиммунные, имеют методические ограничения (характер гликозилирования аутоантител и посттрансляционной модификации аутоантигенов и др.) [312] и нуждаются в стандартизации и валидации [313–315]. Доступные для клинической практики методы, позволяющие дифференцировать «патогенные» от «защитных» аутоантител, охарактеризовать их субкласс, аллотип, гликозилирование [316, 317] и, что самое важное, их функциональную активность, не разработаны.

**Таблица 5.** Потенциальное клиническое значение аутоантител при COVID-19

Типы аутоантител	Патогенетическое значение и клинические ассоциации
Антинуклеарные антитела	Тяжелое течение COVID-19 [154]
Антитела к фосфолипидам	Тяжелое течение COVID-19 [141–145], тромбоз [146]
Антитела к фосфолипид-связывающим белкам	Тяжелое течение COVID-19 [139, 140], тромбозы [140]
Антитела к NETs	Воспаление, тромбоз?
Антитела к интерферону	Тяжесть COVID-19 [121–123]
Антитела к хемокинам (CXCL17, CCL18, CCL22)	Протективный эффект [186]
Антитела к ИЛ-1Ra	Нарушение иммунорегуляции [187]
Антитела к сурфактанту легких	Нарушение функции легких [185]
Антинейрональные антитела (ARHGAP31, GAD65, рецепторы ацетилхолина, B1.26 MOG, NMDA, MCTP1, Yo, миелин, Ma/Ta2)	Невропсихиатрические проявления COVID-19 [305]
Антитела к рецепторам вазорегуляции и вегетативной нервной системы	Неврологические нарушения при длительном COVID [306]
Антитела к ТФ4-комплексу гепарин – ТФ4	Тяжесть COVID-19 [152], тромботическая тромбоцитопения после вакцинации против SARS-CoV-2 [153]

**Примечание:** NETs – «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (neutrophil extracellular traps)

Тем не менее, можно надеяться, что усилия ученых и врачей всего мира не только позволят более полно расшифровать иммунопатологические механизмы (в том числе в контексте роли аутоиммунных нарушений) и получить новые знания, необходимые для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с которыми человечество может столкнуться в будущем (болезнь X) [318], но и будут способствовать совершенствованию диагностики и фармакотерапии широко распространенных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
2. 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
3. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
4. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
5. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
6. Sher EK, Čosović A, Džidić-Krivić A, Farhat EK, Pinjić E, Sher F. COVID-19: A triggering factor of autoimmune and multi-inflammatory diseases. *Life Sci*. 2023;319:121531. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121531
7. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
8. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695
9. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
10. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e154886. doi: 10.1172/JCI154886
11. Rojas M, Herrán M, Ramírez-Santana C, Leung PSC, Anaya JM, Ridgway WM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19. *J Autoimmun*. 2023;139:103070. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103070
12. Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 infection, EBV, HHV-6 and other factors may contribute to inflammation and autoimmunity in long COVID. *Viruses*. 2023;15(2):400. doi: 10.3390/v15020400
13. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила 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
14. 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
15. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
16. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. doi: 10.1111/joim.12395
17. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e447-e459. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00062-X
18. 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
19. Li G, Hilgenfeld R, Whitley R, De Clercq E. Therapeutic strategies for COVID-19: Progress and lessons learned. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(6):449-475. doi: 10.1038/s41573-023-00672-y
20. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMc2009575
21. 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(SI):SI37-SI50. doi: 10.1093/rheumatology/keab250
22. 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
23. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Sherif ZA, Bime C, Quinlan E, et al.; RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023;12:e86014. doi: 10.7554/eLife.86014
24. Dey A, Vaishak K, Deka D, Radhakrishnan AK, Paul S, Shanmugam P, et al. Epigenetic perspectives associated with COVID-19 infection and related cytokine storm: An updated review. *Infection*. 2023;51(6):1603-1618. doi: 10.1007/s15010-023-02017-8
25. Zhang F, Lau RI, Liu Q, Su Q, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota in COVID-19: Key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(5):323-337. doi: 10.1038/s41575-022-00698-4
26. Zazzara MB, Bellieni A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Picca A, Marzetti E. Inflammaging at the time of COVID-19. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(3):473-481. doi: 10.1016/j.cger.2022.03.003
27. Netea MG, Ziegas A, Benn CS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Joosten LAB, Arditi M, et al. The role of trained immunity in COVID-19: Lessons for the next pandemic. *Cell Host Microbe*. 2023;31(6):890-901. doi: 10.1016/j.chom.2023.05.004
28. Suárez-Reyes A, Villegas-Valverde CA. Implications of low-grade inflammation in SARS-CoV-2 immunopathology. *MEDICC Rev*. 2021;23(2):42. doi: 10.37757/MR2021.V23.N2.4

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

29. Kim JYH, Ragusa M, Tortosa F, Torres A, Gresh L, Méndez-Rico JA, et al. Viral reactivations and co-infections in COVID-19 patients: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):259. doi: 10.1186/s12879-023-08117-y
30. Fajgenbaum DC, June CH, Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
31. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
32. Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС, Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):469-479. [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5):469-479 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
33. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
34. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 condition. *Annu Rev Med.* 2023;74:55-64. doi: 10.1146/annurev-med-043021-030635
35. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchilage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(10):618-634. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7
36. Lammi V, Nakanishi T, Jones SE, Andrews SJ, Karjalainen J, Cortés B, et al. Genome-wide association study of long COVID. *medRxiv.* 2023.06.29.23292056. doi: 10.1101/2023.06.29.23292056
37. 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
38. Legler F, Meyer-Arndt L, Mödl L, Kedor C, Freitag H, Stein E, et al. Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: Results from a prospective observational cohort. *EClinicalMedicine.* 2023;63:102146. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102146
39. Каратеев АЕ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ, и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):255-262. [Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, Lila AM, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, et al. "Post-COVID syndrome": The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):255-262 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-255-262
40. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, Yazdany J, Robinson PC. COVID-19 in people with rheumatic diseases: Risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(4):191-204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
41. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of COVID-19. *Autoimmun Rev.* 2021;20(9):102883. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102883
42. Gracia-Ramos AE, Martín-Nares E, Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells.* 2021;10(12):3592. doi: 10.3390/cells10123592
43. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(6):315-332. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z
44. Ciaffai J, Vanni E, Mancarella L, Brusi V, Lisi L, Pignatti F, et al. Post-acute COVID-19 joint pain and new onset of rheumatic musculoskeletal diseases: A systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11):1850. doi: 10.3390/diagnostics13111850
45. Guo M, Liu X, Chen X, Li Q. Insights into new-onset autoimmune diseases after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2023;22(7):103340. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103340
46. Kouranloo K, Dey M, Elwell H, Nune A. A systematic review of the incidence, management and prognosis of new-onset autoimmune connective tissue diseases after COVID-19. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1221-1243. doi: 10.1007/s00296-023-05283-9
47. Fedorchenko Y, Zimba O. Long COVID in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1197-1207. doi: 10.1007/s00296-023-05319-0
48. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond).* 2016;16(2):129-134. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129
49. Copley M, Kozminski B, Gentile N, Geyer R, Friedly J. Postacute sequelae of SARS-CoV-2: Musculoskeletal conditions and pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2023;34(3):585-605. doi: 10.1016/j.pmr.2023.04.008
50. Баймухамедов ЧТ, Ботабекова АК, Досыбаева ГН, Махмудов ША. Ревматоидный артрит и постковидный синдром. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):276-279. [Baimukhamedov CT, Botabekova AK, Dossybayeva GN, Makhmudov SA. Rheumatoid arthritis and post-COVID-19 syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):276-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-276-279
51. Farisogullari B, Pinto AS, Machado PM. COVID-19-associated arthritis: An emerging new entity? *RMD Open.* 2022;8(2):e002026. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002026
52. Kocyigit BF, Akyol A. The relationship between COVID-19 and fibromyalgia syndrome: Prevalence, pandemic effects, symptom mechanisms, and COVID-19 vaccines. *Clin Rheumatol.* 2022;41(10):3245-3252. doi: 10.1007/s10067-022-06279-9
53. Boekel L, Atiqi S, Leeuw M, Hooijberg F, Besten YR, Wartena R, et al. Post-COVID condition in patients with inflammatory rheumatic diseases: A prospective cohort study in the Netherlands. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(7):e375-e385. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00127-3
54. 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
55. Sen P, Ravichandran N, Nune A, Lilleker JB, Agarwal V, Kardes S, et al.; COVAD Study Group. COVID-19 vaccination-related adverse events among autoimmune disease patients: Results from the COVAD study. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62(1):65-76. doi: 10.1093/rheumatology/keac305
56. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;56:101783. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101783
57. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: A matched cohort study. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2905-2914. doi: 10.1007/s10067-023-06670-0
58. Syed U, Subramanian A, Wraith DC, Lord JM, McGee K, Ghokale K, et al. Incidence of immune-mediated inflammatory diseases following COVID-19: A matched cohort study in UK primary care. *BMC Med.* 2023;21(1):363. doi: 10.1186/s12916-023-03049-5
59. Peng K, Li X, Yang D, Chan SCW, Zhou J, Wan EYF, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: A population-based cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;63:102154. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102154
60. Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, Lee WS, Bae JM, et al. Autoimmune and autoinflammatory connective tissue disorders following COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2336120. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.36120
61. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
62. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ, 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
63. Gauckler P, Kesenheimer JS, Geetha D, Odler B, Eller K, Laboux T, et al. COVID-19 outcomes in patients with a history of immune-mediated glomerular diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1228457. doi: 10.3389/fimmu.2023.1228457
64. Conway R, Grimshaw AA, König 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
65. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Саранцева ЛЕ, Чуудинов АЛ, Башкинов РА, Трофимов ЕА, и др. Особенности клинического течения ревматических заболеваний у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Терапия*. 2021;7(10):42-54. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE, Chudinov AL, Bashkinov RA, Trofimov EA, et al. Features of the clinical course of rheumatic diseases in patients who have had a new coronavirus infection. 2021;7(10):42-54 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2021.10.42-54
66. 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, multicenter cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(11):e765-e774. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00227-2
67. 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
68. 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
69. Di Iorio M, Kennedy K, Liew JW, Putman MS, Sirotych E, Sattui SE, et al. Prolonged COVID-19 symptom duration in people with systemic autoimmune rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open*. 2022;8(2):e002587. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002587
70. Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Частота и течение COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):537-544. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Frequency and course of COVID-19 in patients with rheumatic diseases (according to the data of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):537-544 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-537-544
71. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: A comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1156-1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888
72. Patel NJ, D'Silva KM, Li MD, Hsu TYT, Di Iorio 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
73. 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
74. Jorge A, D'Silva KM, Cohen A, Wallace ZS, McCormick N, Zhang Y, et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(2):e131-e137. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30422-7
75. 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
76. Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258154. doi: 10.1371/journal.pone.0258154
77. 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
78. Curtis JR, Zhou X, Rubin DT, Reinisch W, Yazdany J, Robinson PC, et al. Characteristics, comorbidities, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune conditions treated with systemic therapies: A population-based study. *J Rheumatol*. 2022;49(3):320-329. doi: 10.3899/jrheum.210888
79. Raiker R, DeYoung C, Pakhchanian H, Ahmed S, Kavachandani 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
80. 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
81. 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
82. Williamson J, Black L, Black A, Koduri G, Kelly C. There are similarities between rheumatic disease with lung involvement and COVID-19 pneumonia. *Ir J Med Sci*. 2022;191(1):1-5. doi: 10.1007/s11845-021-02545-y
83. Fonseca M, Summer R, Roman J. Acute exacerbation of interstitial lung disease as a sequela of COVID-19 pneumonia. *Am J Med Sci*. 2021;361(1):126-129. doi: 10.1016/j.amjms.2020.08.017
84. Torun S, Karaman I. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis misdiagnosed as COVID-19: A case report. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:844609. doi: 10.3389/fmed.2022.844609
85. Lee AR, Woo JS, Lee SY, Lee YS, Jung J, Lee CR, et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes inflammatory cytokine activation and aggravates rheumatoid arthritis. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):44. doi: 10.1186/s12964-023-01044-0
86. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: Immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-993. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218019
87. Venkat R, Wallace ZS, Sparks JA. Considerations for pharmacologic management of rheumatoid arthritis in the COVID-19 era: A narrative review. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(11):236-245. doi: 10.1007/s11926-023-01111-y
88. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
89. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solov'yev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40

90. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: Фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti B cell therapy in rheumatology: A focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
91. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion В-клеток при иммунодепрессивных 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
92. 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
93. 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
94. 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
95. 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
96. Tsai JJ, Liu LT, Chen CH, Chen LJ, Wang SI, Wei JC. COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis with biologic or targeted synthetic DMARDs. *RMD Open*. 2023;9(3):e003038. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003038
97. Rutter M, Lanyon PC, Grainge MJ, Hubbard R, Bythell M, Stilwell P, et al. COVID-19 infection, admission and death and the impact of corticosteroids among people with rare autoimmune rheumatic disease during the second wave of COVID-19 in England: Results from the RECORDER Project. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(12):3828-3837. doi: 10.1093/rheumatology/kead150
98. Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, Demissie EG, et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):1572-1585. doi: 10.7326/M21-1757
99. 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
100. Johnson D, Jiang W. Infectious diseases, autoantibodies, and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2023;137:102962. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102962
101. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripberger K, Rattay K. The role of viral infections in the onset of autoimmune diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. doi: 10.3390/v15030782
102. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
103. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(9):1103-1112. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317162
104. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136-148. doi: 10.1111/imr.12741
105. Chung MKY, Gong L, Kwong DL, Lee VH, Lee AW, Guan XY, et al. Functions of double-negative B cells in autoimmune diseases, infections, and cancers. *EMBO Mol Med*. 2023;15(9):e17341. doi: 10.15252/emmm.202217341
106. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506-1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
107. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Schiuma G, Beltrami S, Strazabosco G, et al. TLR3 and TLR7 RNA sensor activation during SARS-CoV-2 infection. *Microorganisms*. 2021;9(9):1820. doi: 10.3390/microorganisms9091820
108. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):98-108. doi: 10.1038/s41584-020-00544-4
109. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
110. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
111. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova JL. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med*. 2022;219(4):e20211387. doi: 10.1084/jem.20211387
112. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, Tholance Y, Camdessanché JP, Antoine JC. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102450
113. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzler MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103012
114. 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
115. Dobrowolska K, Zarębska-Michaluk D, Poniedziałek B, Jarosze-wicz J, Flisiak R, Rzymiski P. Overview of autoantibodies in COVID-19 convalescents. *J Med Virol*. 2023;95(6):e28864. doi: 10.1002/jmv.28864
116. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med*. 2022;20(1):129. doi: 10.1186/s12967-022-03328-4
117. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):5417. doi: 10.1038/s41467-021-25509-3
118. Moody R, Sonda S, Johnston FH, Smith KJ, Stephens N, McPherson M, et al. Antibodies against Spike protein correlate with broad autoantigen recognition 8 months post SARS-CoV-2 exposure, and anti-calprotectin autoantibodies associated with better clinical outcomes. *Front Immunol*. 2022;13:945021. doi: 10.3389/fimmu.2022.945021
119. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: Implications for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089
120. McGill JR, Lagassé HAD, Hernandez N, Hopkins L, Jankowski W, McCormick Q, et al. A structural homology approach to identify potential cross-reactive antibody responses following

- SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.* 2022;12(1):11388. doi: 10.1038/s41598-022-15225-3
121. 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
122. Bastard P, Zhang Q, Zhang SY, Jouanguy E, Casanova JL. Type I interferons and SARS-CoV-2: From cells to organisms. *Curr Opin Immunol.* 2022;74:172-182. doi: 10.1016/j.coi.2022.01.003
123. Su HC, Jing H, Zhang Y, Casanova JL. Interfering with interferons: A critical mechanism for critical COVID-19 pneumonia. *Annu Rev Immunol.* 2023;41:561-585. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-050835
124. Zhang Q, Bastard P; COVID Human Genetic Effort; Cobat A, Casanova JL. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature.* 2022;603(7902):587-598. doi: 10.1038/s41586-022-04447-0
125. Bastard P, Vazquez SE, Liu J, Laurie MT, Wang CY, Gervais A, et al. Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs. *Sci Immunol.* 2023;8(90):eabp8966. doi: 10.1126/sciimmunol.abp8966
126. 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
127. Beydon M, Nicaise-Roland P, Mageau A, Farkh C, Daugas E, Descamps V, et al. Autoantibodies against IFN $\alpha$  in patients with systemic lupus erythematosus and susceptibility for infection: A retrospective case-control study. *Sci Rep.* 2022;12(1):11244. doi: 10.1038/s41598-022-15508-9
128. Peluso MJ, Mitchell A, Wang CY, Takahashi S, Hoh R, Tai V, et al. Low prevalence of interferon  $\alpha$  autoantibodies in people experiencing symptoms of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) conditions, or long COVID. *J Infect Dis.* 2023;227(2):246-250. doi: 10.1093/infdis/jiac372
129. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
130. Wang EY, Dai Y, Rosen CE, Schmitt MM, Dong MX, Ferré EMN, et al. High-throughput identification of autoantibodies that target the human exoproteome. *Cell Rep Methods.* 2022;2(2):100172. doi: 10.1016/j.crmeth.2022.100172
131. Lichtenstein B, Zheng Y, Gjertson D, Ferbas KG, Rimo AW, Yang OO, et al. Vascular and non-HLA autoantibody profiles in hospitalized patients with COVID-19. *Front Immunol.* 2023;14:1197326. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197326
132. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
133. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454
134. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105(3):562-572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945
135. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome: Diagnostic value added. *Front Immunol.* 2022;13:972012. doi: 10.3389/fimmu.2022.972012
136. Shi H, Zuo Y, Navaz S, Harbaugh A, Hoy CK, Gandhi AA, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1132-1138. doi: 10.1002/art.42094
137. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
138. Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Antibodies against platelet factor 4 and their associated pathologies: From HIT/HITT to spontaneous HIT-like syndrome, to COVID-19, to VITT/TTS. *Antibodies (Basel).* 2022;11(1):7. doi: 10.3390/antib11010007.
139. Hollerbach A, Müller-Calleja N, Pedrosa D, Canisius A, Sprinzi MF, Falter T, et al. Pathogenic lipid-binding antiphospholipid antibodies are associated with severity of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2335-2347. doi: 10.1111/jth.15455
140. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, Bender MT, Cotzia P, Miao QR, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2021;58(4):2100918. doi: 10.1183/13993003.00918-2021
141. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *RMD Open.* 2021;7(2):e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001580
142. Butt A, Erkan D, Lee AI. COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022;35(3):101402. doi: 10.1016/j.beha.2022.101402
143. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid antibodies and COVID-19 thrombotic vasculopathy: One swallow does not make a summer. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1105-1107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220520
144. Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. COVID-19 and antiphospholipid antibodies: Time for a reality check? *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(1):72-92. doi: 10.1055/s-0041-1728832
145. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. COVID-19 and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2022;21(12):103206. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103206
146. Mendel A, Fritzler MJ, St-Pierre Y, Rauch J, Bernatsky S, Vinet É. Outcomes associated with antiphospholipid antibodies in COVID-19: A prospective cohort study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(1):100041. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100041
147. Weiss R, Bushi D, Mindel E, Bitton A, Diesendruck Y, Gera O, et al. Autoantibodies to annexin A2 and cerebral thrombosis: Insights from a mouse model. *Lupus.* 2021;30(5):775-784. doi: 10.1177/0961203321992117
148. Benjamin LA, Paterson RW, Moll R, Pericleous C, Brown R, Mehta PR, et al.; UCLH Queen Square COVID-19 Biomarker Study group. Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: A single-centre cross-sectional study. *EclinicalMedicine.* 2021;39:101070. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101070
149. Alijotas-Reig J, Anunciación-Llunell A, Morales-Pérez S, Trapé J, Esteve-Valverde E, Miro-Mur F. Thrombosis and hyperinflammation in COVID-19 acute phase are related to anti-phosphatidylserine and anti-phosphatidylinositol antibody positivity. *Biomedicine.* 2023;11(8):2301. doi: 10.3390/biomedicine11082301
150. Doevelaar AAN, Bachmann M, Hölzer B, Seibert FS, Rohn BJ, Witzke O, et al. Generation of inhibitory autoantibodies to ADAMTS13 in coronavirus disease 2019. *medRxiv.* 2021.03.18.21253869. doi: 10.1101/2021.03.18.21253869
151. Yun J, Gu J, Kim HK. Double positivity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I domain I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies enhances both thrombosis and positivity of anti-ADAMTS13 antibody. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(4):1133-1136. doi: 10.1007/s11239-021-02406-6
152. Brodard J, Kremer Hovinga J, Fontana P, Studt JD, Gruel Y, Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost.* 2021;19(5):1294-1298. doi: 10.1111/jth.15262
153. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
154. Woodruff MC, Ramonell RP, Haddad NS, Anam FA, Rudolph ME, Walker TA, et al. Dysregulated naive B cells and de novo autoreactivity in severe COVID-19. *Nature.* 2022;611(7934):139-147. doi: 10.1038/s41586-022-05273-0
155. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, Argyropoulos KV, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease



- severity in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
156. Cheng AP, Cheng MP, Gu W, Sesing Lenz J, Hsu E, Schurr E, et al. Cell-free DNA tissues of origin by methylation profiling reveals significant cell, tissue, and organ-specific injury related to COVID-19 severity. *Med*. 2021;2(4):411-422.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.01.001
157. Etter MM, Martins TA, Kulsvehagen L, Pössnecker E, Duchemin W, Hogan S, et al. Severe neuro-COVID is associated with peripheral immune signatures, autoimmunity and neurodegeneration: A prospective cross-sectional study. *Nat Commun*. 2022;13(1):6777. doi: 10.1038/s41467-022-34068-0
158. Basic-Jukic N, Pavlisa G, Sremec NT, Juric I, Ledenko R, Rogic D, et al. Autoantibodies in COVID-19, a possible role in the pathogenesis of the disease. *Ther Apher Dial*. 2023;27(5):882-889. doi: 10.1111/1744-9987.14004
159. Park SH, Suh JW, Yang KS, Kim JY, Kim SB, Sohn JW, et al. Clinical significance of antinuclear antibody positivity in patients with severe coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med*. 2023;38(3):417-426. doi: 10.3904/kjim.2022.352
160. García-Abellán J, Fernández M, Padilla S, García JA, Agulló V, Lozano V, et al. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol*. 2022;13:920627. doi: 10.3389/fimmu.2022.920627
161. Richter AG, Shields AM, Karim A, Birch D, Faustini SE, Steadman L, et al. Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(2):99-105. doi: 10.1111/cei.13623
162. Sacchi MC, Pelazza C, Bertolotti M, Agatea L, De Gaspari P, Tamiazzo S, et al. The onset of *de novo* autoantibodies in health-care workers after mRNA based anti-SARS-CoV-2 vaccines: A single centre prospective follow-up study. *Autoimmunity*. 2023;56(1):2229072. doi: 10.1080/08916934.2023.2229072
163. Zhang W, Tao Y, Zhu Y, Zheng Q, Hu F, Zhu W, et al. Effect of serum autoantibodies on the COVID-19 patient's prognosis. *Front Microbiol*. 2023;14:1259960. doi: 10.3389/fmicb.2023.1259960
164. Giannini M, Ohana M, Nespola B, Zanframundo G, Geny B, Meyer A. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: What can we learn for better care? *Eur Respir J*. 2020;56(3):2001618. doi: 10.1183/13993003.01618-2020
165. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation. *Trends Microbiol*. 2019;27(1):75-85. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.007
166. Wang G, Wang Q, Wang Y, Liu C, Wang L, Chen H, et al. Presence of anti-MDA5 antibody and its value for the clinical assessment in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Immunol*. 2021;12:791348. doi: 10.3389/fimmu.2021.791348
167. Gonzalez D, Gupta L, Murthy V, Gonzalez EB, Williamson KA, Makol A, et al. Anti-MDA5 dermatomyositis after COVID-19 vaccination: A case-based review. *Rheumatol Int*. 2022;42(9):1629-1641. doi: 10.1007/s00296-022-05149-6
168. Woodruff MC, Bonham KS, Anam FA, Walker TA, Faliti CE, Ishii Y, et al. Chronic inflammation, neutrophil activity, and autoreactivity splits long COVID. *Nat Commun*. 2023;14(1):4201. doi: 10.1038/s41467-023-40012-7
169. Lingel H, Meltendorf S, Billung U, Thurm C, Vogel K, Majer C, et al. Unique autoantibody prevalence in long-term recovered SARS-CoV-2-infected individuals. *J Autoimmun*. 2021;122:102682. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102682
170. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
171. 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
172. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022
173. Fonseca DLM, Filgueiras IS, Marques AHC, Vojdani E, Halpert G, Ostrinski Y, et al. Severe COVID-19 patients exhibit elevated levels of autoantibodies targeting cardiolipin and platelet glycoprotein with age: A systems biology approach. *NPJ Aging*. 2023;9(1):21. doi: 10.1038/s41514-023-00118-0
174. Baiocchi GC, Vojdani A, Rosenberg AZ, Vojdani E, Halpert G, Ostrinski Y, et al. Autoantibodies linked to autoimmune diseases associate with COVID-19 outcomes. *medRxiv*. 2022.02.17.22271057. doi: 10.1101/2022.02.17.22271057
175. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: A systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10334):1469-1488. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02867-1
176. Müller L, Di Benedetto S. From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. *Front Immunol*. 2023;14:1298004. doi: 10.3389/fimmu.2023.1298004
177. Arvey A, Rowe M, Legutki JB, An G, Gollapudi A, Lei A, et al. Age-associated changes in the circulating human antibody repertoire are upregulated in autoimmunity. *Immun Ageing*. 2020;17:28. doi: 10.1186/s12979-020-00193-x
178. Baiocchi GC, Vojdani A, Rosenberg AZ, Vojdani E, Halpert G, Ostrinski Y, et al. Cross-sectional analysis reveals autoantibody signatures associated with COVID-19 severity. *J Med Virol*. 2023;95(2):e28538. doi: 10.1002/jmv.28538
179. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027
180. Rodriguez-Perez AI, Labandeira CM, Pedrosa MA, Valenzuela R, Suarez-Quintanilla JA, Cortes-Ayaso M, et al. Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19. *J Autoimmun*. 2021;122:102683. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102683
181. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Trejo-Zambano MI, Leonard EK, Spangler JB, et al. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function. *JCI Insight*. 2022;7(9):e158362. doi: 10.1172/jci.insight.158362
182. Miedema J, Schreurs M, van der Sar-van der Brugge S, Paats M, Baart S, Bakker M, et al. Antibodies against angiotensin II receptor type 1 and endothelin A receptor are associated with an unfavorable COVID19 disease course. *Front Immunol*. 2021;12:684142. doi: 10.3389/fimmu.2021.684142
183. Briquez PS, Rouhani SJ, Yu J, Pyzer AR, Trujillo J, Dugan HL, et al. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. *Sci Adv*. 2022;8(40):eabn3777. doi: 10.1126/sciadv.abn3777
184. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, Ostrinski Y, Vojdani A, Baiocchi GC, et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nat Commun*. 2022;13(1):1220. doi: 10.1038/s41467-022-28905-5
185. Sinnberg T, Lichtensteiger C, Ali OH, Pop OT, Jochum AK, Risch L, et al. Pulmonary surfactant proteins are inhibited by immunoglobulin A autoantibodies in severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):38-49. doi: 10.1164/rccm.202201-0011OC
186. Muri J, Cecchinato V, Cavalli A, Shanbhag AA, Matkovic M, Biggiogero M, et al. Autoantibodies against chemokines post-SARS-CoV-2 infection correlate with disease course. *Nat Immunol*. 2023;24(4):604-611. doi: 10.1038/s41590-023-01445-w
187. Thurner L, Fadle N, Bewarder M, Kos I, Regitz E, Cetin O, et al. Autoantibodies against progranulin and IL-1 receptor antagonist

- due to immunogenic posttranslational isoforms contribute to hyperinflammation in critically ill COVID-19. *bioRxiv*. 2021.04.23.441188. doi: 10.1101/2021.04.23.441188
188. Pfeifer J, Thurner B, Kessel C, Fadle N, Kheiruddin P. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(5):e329-e337. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00064-9
189. Potere N, Garrad E, Kanthi Y, Di Nisio M, Kaplanski G, Bonaventura A, et al. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. *Cardiovasc Res*. 2023;119(11):2046-2060. doi: 10.1093/cvr/cvad084
190. Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. *Cytokine*. 2018;101:48-55. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.007
191. Klemm P, Assmann G, Preuss KD, Fadle N, Regitz E, Martin T, et al. Progranulin autoantibodies in systemic sclerosis and autoimmune connective tissue disorders: A preliminary study. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7(4):271-275. doi: 10.1002/iid3.270
192. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-175. doi: 10.1038/nri3399
193. Li J, Zhang K, Zhang Y, Gu Z, Huang C. Neutrophils in COVID-19: Recent insights and advances. *Virol J*. 2023;20(1):169. doi: 10.1186/s12985-023-02116-w
194. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
195. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513-530 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530
196. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
197. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020;130(11):6151-6157. doi: 10.1172/JCI141374
198. Krinsky N, Sizikov S, Nissim S, Dror A, Sas A, Prinz H, et al. NETosis induction reflects COVID-19 severity and long COVID: Insights from a 2-center patient cohort study in Israel. *J Thromb Haemost*. 2023;21(9):2569-2584. doi: 10.1016/j.jtha.2023.02.033
199. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, Hoy CK, Harbaugh A, Gockman K, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(15):e150111. doi: 10.1172/jci.insight.150111
200. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al.; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for clinical trials and InternatiOnal Networking Clinical Database and Repository. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(8):1407-1414. doi: 10.1002/art.42489
201. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2130-2135. doi: 10.1002/art.41460
202. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: A newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(11):2990-3003. doi: 10.1002/art.39247
203. Bertin D, Brodovitch A, Lopez A, Arcani R, Thomas GM, Bezi-ane A, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies associate with circulating extracellular DNA in severe COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):12523. doi: 10.1038/s41598-022-15969-y
204. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, Mirandola A, Pastor B, Kudriavtsev A, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28209. doi: 10.1002/jmv.28209
205. Zha C, Zhang W, Gao F, Xu J, Jia R, Cai J, et al. Anti-β<sub>2</sub>GPI/β<sub>2</sub>GPI induces neutrophil extracellular traps formation to promote thrombogenesis via the TLR4/MyD88/MAPKs axis activation. *Neuropharmacology*. 2018;138:140-150. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.06.001
206. Pisetsky DS. Antibodies to neutrophil extracellular traps: Novel markers for the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(8):1331-1333. doi: 10.1002/art.42548
207. Zelek WM, Harrison RA. Complement and COVID-19: Three years on, what we know, what we don't know, and what we ought to know. *Immunobiology*. 2023;228(3):152393. doi: 10.1016/j.imbio.2023.152393
208. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):538-547. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125
209. Rawish E, Sauter M, Sauter R, Nording H, Langer HF. Complement, inflammation and thrombosis. *Br J Pharmacol*. 2021;178(14):2892-2904. doi: 10.1111/bph.15476
210. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev*. 2017;31(4):213-223. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003
211. Holter JC, Pischke SE, de Boer E, Lind A, Jenum S, Holten AR, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(40):25018-25025. doi: 10.1073/pnas.2010540117
212. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *J Autoimmun*. 2021;116:102560. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102560
213. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol*. 2020;205(6):1488-1495. doi: 10.4049/jimmunol.2000644
214. Perez-Diez A, Liu X, Calderon S, Bennett A, Kisco A, et al. Prevalence and complement activation of anti-lymphocyte IgM antibodies in hospitalized COVID-19 patients. *J Immunol*. 2023;210(Suppl 1):75.26. doi: 10.4049/jimmunol.210.Suppl.7526
215. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135(4):239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863
216. Ghanbari EP, Jakobs K, Puccini M, Reinshagen L, Friebel J, Haghighia A, et al. The role of NETosis and complement activation in COVID-19-associated coagulopathies. *Biomedicine*. 2023;11(5):1371. doi: 10.3390/biomedicine11051371
217. Kolb P, Giese S, Voll RE, Hengel H, Falcone V. Immune complexes as culprits of immunopathology in severe COVID-19. *Med Microbiol Immunol*. 2023;212(2):185-191. doi: 10.1007/s00430-022-00743-8
218. Perdomo J, Leung HHL. Immune thrombosis: Exploring the significance of immune complexes and NETosis. *Biology*. 2023;12(10):1332. doi: 10.3390/biology12101332
219. Ankerhold J, Giese S, Kolb P, Maul-Pavicic A, Voll RE, Göppert N, et al. Circulating multimeric immune complexes contribute to immunopathology in COVID-19. *Nat Commun*. 2022;13(1):5654. doi: 10.1038/s41467-022-32867-z
220. Petrović T, Vijay A, Vučković F, Trbojević-Akmačić I, Ollivere BJ, Marjanović D, et al. IgG N-glycome changes during the course of severe COVID-19: An observational study. *EBio-Medicine*. 2022;81:104101. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104101

221. Vučković F, Krištić J, Gudelj I, Teruel M, Keser T, Pezer M, et al. Association of systemic lupus erythematosus with decreased immunosuppressive potential of the IgG glycome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):2978-2989. doi: 10.1002/art.39273
222. Ramos-Martínez I, Ramos-Martínez E, Cerbón M, Pérez-Torres A, Pérez-Campos Mayoral L, Hernández-Huerta MT, et al. The role of B cell and T cell glycosylation in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):863. doi: 10.3390/ijms24010863
223. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
224. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
225. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
226. Murakami N, Hayden R, Hills T, Al-Samkari H, Casey J, Del Sorbo L, et al. Therapeutic advances in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(1):38-52. doi: 10.1038/s41581-022-00642-4
227. Zhang W, Qin C, Fei Y, Shen M, Zhou Y, Zhang Y, et al. Anti-inflammatory and immune therapy in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: An update. *Clin Immunol.* 2022;239:109022. doi: 10.1016/j.clim.2022.109022
228. Chee YJ, Fan BE, Young BE, Dalan R, Lye DC. Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28289. doi: 10.1002/jmv.28289
229. Lopes LA, Agrawal DK. Thromboembolism in the complications of long COVID-19. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2023;7(2):123-128. doi: 10.26502/fccm.92920317
230. Nicolai L, Kaiser R, Stark K. Thromboinflammation in long COVID – The elusive key to postinfection sequelae? *J Thromb Haemost.* 2023;21(8):2020-2031. doi: 10.1016/j.jtha.2023.04.039
231. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: The nature of thrombotic sequelae determines the necessity of early anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:861703. doi: 10.3389/fcimb.2022.861703
232. Xiang M, Jing H, Wang C, Novakovic VA, Shi J. Persistent lung injury and prothrombotic state in long COVID. *Front Immunol.* 2022;13:862522. doi: 10.3389/fimmu.2022.862522
233. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJM, Camici GG, Martins PDC, et al. Long COVID and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res.* 2023;119(2):336-356. doi: 10.1093/cvr/cvac115
234. Eberhardt N, Noval MG, Kaur R, Amadori L, Gildea M, Sajja S, et al. SARS-CoV-2 infection triggers pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels. *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2(10):899-916. doi: 10.1038/s44161-023-00336-5
235. Xiang M, Wu X, Jing H, Novakovic VA, Shi J. The intersection of obesity and (long) COVID-19: Hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1062491. doi: 10.3389/fcvm.2023.1062491
236. Baimukhamedov C, Botabekova A, Lessova Z, Abshenov B, Kurmanali N. Osteonecrosis amid the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1377-1378. doi: 10.1007/s00296-023-05332-3
237. Schrezenmeier E, Dömer T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: Implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-66. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
238. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: Overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001
239. Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: Repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106028. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106028
240. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ.* 2023;380:e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717
241. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
242. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1927-1929. doi: 10.1111/jth.12363. PMID: 23902281
243. Schreiber K, Breen K, Parmar K, Rand JH, Wu X-X, Hunt BJ. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):120-124. doi: 10.1093/rheumatology/kex378
244. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2017;65(1):17-24. doi: 10.1007/s12026-016-8812-z
245. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev.* 2020;19(4):102491. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102491
246. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, Cuadrado MJ, et al.; APS ACTION. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus.* 2018;27(3):399-406. doi: 10.1177/0961203317724219
247. Chighizola CB, Willis R, Maioli G, Sciascia S, Andreoli L, Amengual O, et al. Deciphering the clinical significance of longitudinal antiphospholipid antibody titers. *Autoimmun Rev.* 2024;23(3):103510. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103510
248. Infante M, Ricordi C, Fabbri A. Antihyperglycemic properties of hydroxychloroquine in patients with diabetes: Risks and benefits at the time of COVID-19 pandemic. *J Diabetes.* 2020;12(9):659-667. doi: 10.1111/1753-0407.13053
249. Wondafrash DZ, Desalegn TZ, Yimer EM, Tsige AG, Adamu BA, Zewdie KA. Potential effect of hydroxychloroquine in diabetes mellitus: A systematic review on preclinical and clinical trial studies. *J Diabetes Res.* 2020;2020:5214751. doi: 10.1155/2020/5214751
250. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183-190. [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
251. Casey A, Quinn S, McAdam B, Kennedy M, Sheahan R. Colchicine-regeneration of an old drug. *Ir J Med Sci.* 2023;192(1):115-123. doi: 10.1007/s11845-022-02938-7
252. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Tangianu F, Abbate A, Dentali F. Colchicine for COVID-19: targeting NLRP3 inflam-



- masome to blunt hyperinflammation. *Inflamm Res*. 2022;71(3):293-307. doi: 10.1007/s00011-022-01540-y
253. Drosos AA, Pelechas E, Drossou V, Voulgari PV. Colchicine against SARS-CoV-2 infection: What is the evidence? *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):379-389. doi: 10.1007/s40744-022-00425-0
254. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(7):648-660. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.055
255. Ebrahimi F, Hirt J, Schönenberger C, Ewald H, Briel M, Janiaud P, et al. Colchicine for the secondary prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2023(8):CD014808. doi: 10.1002/14651858.CD014808
256. Li W, Lin A, Hutton M, Dhaliwal H, Nadel J, Rodor J. Colchicine promotes atherosclerotic plaque stability independently of inflammation. *bioRxiv*. 2023.10.03.560632. doi: 10.1101/2023.10.03.560632
257. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in cardiovascular disease: In-depth review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056171
258. Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, Imazio M, Klein AL. Pericardial diseases in COVID19: a contemporary review. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):90. doi: 10.1007/s11886-021-01519-x
259. Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61
260. Dini FL, Baldini U, Bytyci I, Pugliese NR, Bajraktari G, Henein MY. Acute pericarditis as a major clinical manifestation of long COVID-19 syndrome. *Int J Cardiol*. 2023;374:129-134. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.019
261. Di Dedda EA, Barison A, Aquaro GD, Ismail TF, Hua A, Mantini C, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination: A multicenter collection of 27 cases. *Eur Radiol*. 2022;32(7):4352-4360. doi: 10.1007/s00330-022-08566-0
262. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lane DA, Lip GYH. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(11):e13679. doi: 10.1111/eci.13679
263. Gao J, Feng L, Li Y, Lowe S, Guo Z, Bentley R, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or pericarditis. *Am J Prev Med*. 2023;64(2):275-284. doi: 10.1016/j.amepre.2022.09.002
264. Li P, Shi A, Lu X, Li C, Cai P, Teng C, et al. Incidence and impact of acute pericarditis in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(20):e028970. doi: 10.1161/JAHA.122.028970
265. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
266. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-2760. doi: 10.1093/eurheartj/ehab221
267. Yeh JJ, Hung TW, Lin CL, Chen TT, Liw PX, Yu YL, et al. Colchicine is a weapon for managing the heart disease among interstitial lung disease with viral infection: Have we found the Holy Grail? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:925211. doi: 10.3389/fcvm.2022.925211
268. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What have we learned? *BioDrugs*. 2024;38:61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1
269. Kishimoto T, Kang S. IL-6 revisited: From rheumatoid arthritis to CAR T cell therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323-348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458
270. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *Rheumatology*. 2023;2(1):17-27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
271. Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): Фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-261. [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-261 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
272. 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
273. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
274. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2023;12(1):43. doi: 10.1186/s40249-023-01086-z
275. Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, He D, Tebbutt SJ. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: A scoping review. *EBioMedicine*. 2023;91:104552. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104552
276. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, et al. The IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med*. 2022;3(6):100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663
277. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210-216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
278. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The biology of pain: Through the rheumatology lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429
279. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
280. Atzeni F, Nucera V, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Bonitta G. IL-6 Involvement in pain, fatigue and mood disorders in rheumatoid arthritis and the effects of IL-6 inhibitor sarilumab. *Pharmacol Res*. 2019;149:104402. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104402
281. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: An emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):141. doi: 10.1186/s12974-016-0607-6
282. Kappellmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105295. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295
283. PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: A prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):761-775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8

284. Visvabharathy L, Orban ZS, Koralnik IJ. Case report: Treatment of long COVID with a SARS-CoV-2 antiviral and IL-6 blockade in a patient with rheumatoid arthritis and SARS-CoV-2 antigen persistence. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1003103. doi: 10.3389/fmed.2022.1003103
285. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58-68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
286. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ, et al. Interleukin-6: A novel target for cardio-cerebrovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. doi: 10.3389/fphar.2021.745061
287. Libby P. Targeting inflammatory pathways in cardiovascular disease: The inflammasome, interleukin-1, interleukin-6 and beyond. *Cells*. 2021;10(4):951. doi: 10.3390/cells10040951
288. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.319077
289. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-2069. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00520-1
290. Wada Y, Jensen C, Meyer ASP, Zonoozi AAM, Honda H. Efficacy and safety of interleukin-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high risk of atherosclerotic events in Japan (RESCUE-2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Cardiol*. 2023;82(4):279-285. doi: 10.1016/j.jcc.2023.05.006
291. Toraldo DM, Satriano F, Rollo R, Verdastro G, Imbriani G, Rizzo E, et al. COVID-19 IgG/IgM patterns, early IL-6 elevation and long-term radiological sequelae in 75 patients hospitalized due to interstitial pneumonia followed up from 3 to 12 months. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262911. doi: 10.1371/journal.pone.0262911
292. Lee JH, Jang JH, Park JH, Jang HJ, Park CS, Lee S, et al. The role of interleukin-6 as a prognostic biomarker for predicting acute exacerbation in interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255365. doi: 10.1371/journal.pone.0255365
293. Ma C, Meng K, Shi S, Zhao T, Chen S, Zhou X, et al. Clinical significance of interleukin-6, total bilirubin, CD3 + CD4 + T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A cross-sectional study. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):393. doi: 10.1186/s40001-023-01384-0
294. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):517-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
295. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: Open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(6):674-684. doi: 10.1164/rccm.202103-0714OC
296. Cutolo M, Smith V, Paolino S, Gotelli E. Involvement of the secosteroid vitamin D in autoimmune rheumatic diseases and COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(5):265-287. doi: 10.1038/s41584-023-00944-2
297. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1484-1502. doi: 10.1210/clinem/dgab892
298. Oristrell J, Oliva JC, Subirana I, Casado E, Domínguez D, Tolo-ba A, et al. Association of calcitriol supplementation with reduced COVID-19 mortality in patients with chronic kidney disease: A population-based study. *Biomedicines*. 2021;9(5):509. doi: 10.3390/biomedicines9050509
299. Villasis-Keever MA, López-Alarcón MG, Miranda-Navales G, Zurita-Cruz JN, Barrada-Vázquez AS, González-Ibarra J, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation to prevent COVID-19 in frontline healthcare workers. A randomized clinical trial. *Arch Med Res*. 2022;53(4):423-430. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.04.003
300. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452
301. Achleitner M, Steenblock C, Dänhardt J, Jarzebska N, Kar-dashi R, Kanczkowski W, et al. Clinical improvement of Long-COVID is associated with reduction in autoantibodies, lipids, and inflammation following therapeutic apheresis. *Mol Psychiatry*. 2023;28(7):2872-2877. doi: 10.1038/s41380-023-02084-1
302. 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
303. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Карате-ев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические забо-левания. 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 Prac-tice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
304. van Sleen Y, van der Geest KSM, Huckriede ALW, van Baarle D, Brouwer E. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vac-cines. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(9):560-575. doi: 10.1038/s41584-023-00992-8
305. Hansen N. Psychiatric symptoms in acute and persisting forms of COVID-19 associated with neural autoantibodies. *Antibodies (Basel)*. 2023;12(3):49. doi: 10.3390/antib12030049
306. Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L, Skrzypczyk S, Hogeweg M, Bertram S, et al. Severity of neurological long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vasoreg-ulatory and autonomic nervous system receptors. *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103445. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103445
307. Feng A, Yang EY, Moore AR, Dhingra S, Chang SE, Yin X, et al. Autoantibodies are highly prevalent in non-SARS-CoV-2 respira-tory infections and critical illness. *JCI Insight*. 2023;8(3):e163150. doi: 10.1172/jci.insight.163150
308. Bodansky A, Wang CY, Saxena A, Mitchell A, Kung AF, Taka-hashii S, et al. Autoantigen profiling reveals a shared post-COVID signature in fully recovered and long COVID patients. *JCI Insight*. 2023;8(11):e169515. doi: 10.1172/jci.insight.169515
309. Jiang W, Johnson D, Adekunle R, Heather H, Xu W, Cong X, et al. COVID-19 is associated with bystander polyclonal autoreac-tive B cell activation as reflected by a broad autoantibody produc-tion, but none is linked to disease severity. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28134. doi: 10.1002/jmv.28134
310. Lebedin M, García CV, Spatt L, Ratswohl C, Thibeault C, Ostendorf L, et al. Discriminating promiscuous from target-spe-cific autoantibodies in COVID-19. *Eur J Immunol*. 2023;53(5):e2250210. doi: 10.1002/eji.202250210
311. Skevaki C, Wesemann DR. Antibody repertoire and autoimmuni-ty. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):898-900. doi: 10.1016/j.jaci.2023.0

312. Carlton LH, McGregor R, Moreland NJ. Human antibody profiling technologies for autoimmune disease. *Immunol Res.* 2023;71(4):516-527. doi: 10.1007/s12026-023-09362-8
313. Bordeaux J, Welsh A, Agarwal S, Killiam E, Baquero M, Hanna J, et al. Antibody validation. *Biotechniques.* 2010;48(3):197-209. doi: 10.2144/000113382
314. Sack U, Bossuyt X, Andreeva H, Antal-Szalmás P, Bizzaro N, Bogdanos D, et al.; European Autoimmunity Standardisation Initiative. Quality and best practice in medical laboratories: Specific requests for autoimmunity testing. *Auto Immun Highlights.* 2020;11(1):12. doi: 10.1186/s13317-020-00134-0
315. Fritzler MJ, Choi MY, Satoh M, Mahler M. Autoantibody discovery, assay development and adoption: Death valley, the sea of survival and beyond. *Front Immunol.* 2021;12:679613. doi: 10.3389/fimmu.2021.679613
316. Treger RS, Fink SL. Beyond titer: Expanding the scope of clinical autoantibody testing. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):99-113. doi: 10.1093/jalm/jfab123
317. Seeling M, Brückner C, Nimmerjahn F. Differential antibody glycosylation in autoimmunity: Sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(10):621-630. doi: 10.1038/nrrheum.2017.146
318. Simpson S, Kaufmann MC, Glozman V, Chakrabarti A. Disease X: Accelerating the development of medical countermeasures for the next pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):e108-e115. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30123-7

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