

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания

Е.Л. Насонов

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой”, Москва, Россия; ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Для корреспонденции:
Е.Л. Насонов. 1115522
Москва, Каширское шоссе, 34А.
nasonov@irramn.ru

Для цитирования:
Насонов Е.Л. Корона-вирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(1):24-29 [Nasonov E.L. COVID-19 and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):24-29 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-24-29.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Все это вместе взятое послужило основанием для “репозиционирования” (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям (off-label) при COVID-19 противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения ИВРЗ. В статье обсуждаются перспективы изучения аутоиммунных механизмов и лечения COVID-19 с использованием глюкокортикоидов, генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторов JAK и других блокаторов эффектов провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, аутоиммунитет, глюкокортикоиды.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии ревматических заболеваний [1,2].

Важное значение имеют исследования, касающиеся применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и “таргетных” противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, которые в течении последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИВРЗ [3,4]. Разработка и внедрение этих противовоспалительных препаратов являются ярким примером востребованности новых медицинских технологий для лечения не только ИВРЗ, но и COVID-19 [2,5] (табл. 1), а, в перспективе, и других вирус-индуцированных воспалительных заболеваний.

По современным представлениям в основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная “дисрегуляция” (“асин хронизация”) врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления, а также, вероятно, широкого спектра аутоантител [6-9]. Кульминацией иммунопатологического процесса при COVID-19 является так называемый синдром “цитокинового шторма” [10,11]. Напомним, что этот синдром представляет собой неоднородный клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий несколько патологических состояний: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и синдром “высвобождения цитокинов”, индуцированной CAR-T-клеточной терапией (chimeric antigen receptor T-cell) [12]. У детей и очень редко у взрослых инфекция SARS-CoV-2 может привести к развитию так называемого мультисистемного воспалительного синдро-

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

ТАБЛИЦА 1. Общая иммунопатологическая характеристика и возможности фармакотерапии COVID-19 -ассоциированного “гипервоспалительного” синдрома и ИВРЗ

Цитокины	Клетки	Потенциальные патогенные эффекты	COVID-19 (концентрация в крови/клинические исследования)	ИВРЗ	
				Основные показания	Зарегистрированные препараты
ФНО- α	Моноциты, макрофаги	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения Тромбовоспаление 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен (коррелирует с тяжестью и неблагоприятным прогнозом) Клинические испытания 	РА, АС, псориаз, ПсА	<i>МАТ к ФНО-α</i> инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб <i>Рекомбинантный белок:</i> этанерцепт
ИЛ-6	Моноциты, макрофаги, стромальные клетки, клетки эндотелия	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Системные эффекты: нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники Синергическое действие с ФНО-α 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен (коррелирует с тяжестью и неблагоприятным прогнозом) Клинические испытания 	РА, ГКА, ЮИА	<i>МАТ к ИЛ-6Р или ИЛ-6</i> тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб <i>Ингибиторы JAK:</i> тофацитиниб, барицитиниб, упадаци- тиниб
ИЛ-1 α/β	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> Тромбовоспаление Воспаление Системные эффекты: лихорадка, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения Синергические эффекты с ФНО-α и ИЛ-6 Тромбовоспаление 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен Клинические испытания 	АВЗ, системный ЮИА	<i>Рекомбинантный белок:</i> анакинра <i>МАТ к ИЛ-1β</i> канакинумаб
ИЛ-8 (CXCL8)	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, клетки эндотелия, фибробласты, кератиноциты, хондроциты, синовиоциты, гепатоциты, мышечные клетки	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен Клинические испытания: МАТ к ИЛ-8 (BMS-986253) 	Нет данных	Нет данных
ГМ-КСФ	Моноциты, макрофаги, лимфоциты, стромальные клетки	<ul style="list-style-type: none"> Воспаление Боль 	<ul style="list-style-type: none"> Повышен Клинические испытания 	РА	<i>МАТ к ГМ-КСФ</i> <i>Ингибиторы JAK:</i> барицитиниб

Примечание. АВЗ – аутовоспалительные заболевания, РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит, ГКА – гигантоклеточный артериит, ЮИА – юношеский идиопатический артрит

ма (Multisystem inflammatory syndrome in children/adults – MIS-C/A), напоминающего болезнь Kawasaki, синдром токсического шока и синдром активации макрофагов [13,14].

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИВРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека (табл. 2) [15,16].

Рассматривая иммунопатогенез COVID-19 и ИВРЗ, следует обратить особое внимание на существование взаимосвязи между воспалением и гиперкоагуляцией, которая составляет основу неоднородного патологиче-

ского процесса, получившего название “тромбовоспаление” (“иммуотромбоз”) [17,18]. В настоящее время “тромбовоспаление” рассматривается как универсальный механизм развития как COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия), так и ИВРЗ и связано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатия) [19], активацией системы комплемента [20,21] и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs) [22,23].

Особый интерес представляет антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерскую патологию и связанный с син-

ТАБЛИЦА 2. Клинические и лабораторные проявления аутоиммунной патологии при COVID-19

Заболевания или клинические проявления при COVID-19	Антитела	
	Тип	Значение
Синдром Гийена-Барре	Антиядерные антитела	СКВ (диагноз); другие системные заболевания соединительной ткани
Синдром Миллера-Фишера		
Антифосфолипидный синдром	Антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеину, волчаночный антикоагулянт), антитела к другим фосфолипидам	АФС (диагноз)
Иммунная тромбоцитопения		
СКВ		
Полимиозит/дерматомиозит		
Болезнь Kawasaki	Антитела к двуспиральной ДНК	СКВ (диагноз)
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Анти-MDA-5 антитела	Амиопатический дерматомиозит (диагноз)
Оптический нейромиелит	Антитела к эритроцитам	Аутоиммунная гемолитическая анемия
NMDA-рецепторный энцефалит	Антитела к тромбоцитам	Иммунная тромбоцитопения
Миастения гравис	Антитела к C1q	Волчаночный нефрит
Диабет типа I	Антитела к ИФН- α	СКВ (связь с инфекцией)
Васкулит крупных сосудов	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA, cANCA)	Системные некротизирующий васкулиты (диагноз, активность?)
Псориаз		
Болезнь Грейвса	Антитела к цитрулинированным белкам	Ревматоидный артрит (диагноз)
Саркоидоз	Ревматоидные факторы	Ревматоидный артрит (диагноз); часто выявляют на фоне инфекций
Воспалительный артрит		
Ревматоидный артрит	Антитела к GD-1	Синдром Гийена-Барре (аксональная форма)
Интерстициальное заболевание легких		

тезом антифосфолипидных антител, и особенно катарифической АФС – редкая потенциально летальная форма АФС, характеризующаяся внутрисосудистым микротромбозом сосудов внутренних органов [24]. Предполагается, что при наличии генетической предрасположенности и/или других факторов риска развитие COVID-19-ассоциированной коагулопатии на фоне инфекции SARS-CoV-2 может быть связано с синтезом антифосфолипидных антител [17,25]. Наряду с антифосфолипидными антителами в сыворотках пациентов с COVID-19 с высокой частотой обнаруживаются так называемые антинуклеарные факторы, включающие широкий спектр специфических антиядерных антител, а также ревматоидные факторы (антитела к Fc-фрагменту IgG), характерные для ИВРЗ [9,26]. Следует напомнить, что аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами ИВРЗ, но и могут принимать участие в развитии системного воспаления за счет различных механизмов, в том числе анти тело-зависимой активации системы комплемента, образования комплекмент-активирующих иммунных комплексов и прямого цитотоксического повреждения неинфицированных клеток [27].

Для расшифровки природы взаимосвязи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием аутоиммунной патологии особый интерес представляет изучение нарушений регуляции синтеза интерферонов (ИФН) I типа [28], участвующих в иммунопатогенезе как COVID-19, так и ИВРЗ. Развитие тяжелого COVID-19 ассоциируется с аутосомально-рецессивными дефектами нескольких генов с “потерей функции” (loss-of-function), участвующих в сигнализации ИФН I типа [29], и образованием нейтрализующих антител к ИФН- α_2 [30]. Примечательно, что у четверти пациентов с системной красной волчанкой также определяются антитела к ИФН- α_2 [31].

Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-COV-2 и

аутоиммунитетом, получены в процессе углубленного иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19. Оказалось, что для пациентов с тяжелым течением COVID-19 [32] и системной красной волчанки [33] характерна активация экстрафолликулярного пути В-клеточного иммунного ответа.

До настоящего времени, несмотря на огромное число открытых и рандомизированных контролируемых исследований [34], тактика ведения пациентов с COVID-19 носит эмпирический характер и нуждается в дальнейшем совершенствовании.

Уже с начала пандемии COVID-19 возник интерес к хлорохину и гидроксихлорохину, синтетическим производным хинина (4-аминохинолиновые препараты), которые применяются в медицине более 70 лет – в начале для лечения малярии, а затем и широкого круга ИВРЗ [35] и обладают широким спектром противовоспалительных, иммуномодулирующих и противовирусных эффектов [35,36]. Хотя мета-анализы результатов рандомизированных клинических исследований (как правило, низкого качества) не подтвердили эффективность (снижение летальности) гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым COVID-19 [37], имеются данные, что превентивное применение этого препарата у пациентов с легким и средне-тяжелым течением COVID-19 ассоциировалось со снижением риска госпитализации и даже летальности [38].

В настоящее время глюкокортикоиды фактически являются первыми и единственными препаратами, официально рекомендованными для лечения тяжелого/критического COVID-19 [39]. Особенно убедительные результаты получены в процессе широкомасштабного исследования RECOVERY (n=4321), впервые продемонстрировавшего достоверное снижение летальности (через 28 дней) у пациентов с COVID-19 (n=4321) на фоне лечения дексаметазоном по сравнению с контрольной группой больных, получавших стандартную терапию [40]. Летальность в двух

группа составила 23% и 26% ($p < 0,001$), а снижение риска смерти оказалось наиболее заметным у пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (28% против 40%; $p = 0,0003$) и нуждающихся в кислородной терапии (20% против 25%; $p = 0,0021$). У пациентов, не нуждающихся в кислородной поддержке, эффективности дексаметазона не отмечено (летальность 18% и 14%, соответственно, в основной и контрольной группах; $p = 0,14$). Эффективность глюкокортикоидов (дексаметазона, метилпреднизолона) в отношении снижения летальности при COVID-19 подтверждена в серии систематических обзоров и мета-анализе REACT [64]. Согласно рекомендациям, у пациентов с COVID-19 следует проводить короткий курс лечения глюкокортикоидами ГК (не более 10 дней) в умеренных дозах [41]. Однако, необходимо иметь в виду, что даже однократный прием ГК может приводить к увеличению риска осложнений, включая желудочные кровотечения, бактериальный сепсис и сердечную недостаточность [42].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИВРЗ и COVID-19, большое значение придается интерлейкину (ИЛ)-6, а его ингибирование с использованием моноклональных антител к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаб – ТЦЗ, сарилумаб – САР) или ИЛ-6 (олокизумаб) рассматривается как одно из важнейших направлений фармакотерапии COVID-19-ассоциированного “гипервоспалительного” синдрома [43,44]. По данным многочисленных открытых (проспективных и ретроспективных) исследований [43] и их мета-анализов [45], применение ТЦЗ ассоциировалось с тенденцией к улучшению функции легких, снижением потребности в ИВЛ и летальности у пациентов с тяжелым COVID-19. Однако в недавно завершенных рандомизированных клинических исследованиях не выявлено достоверного положительного влияния терапии ТЦЗ на выше перечисленные исходы COVID-19 [46]. В связи с этим представляют интерес предварительные результаты исследования REMAR-SAR, в котором оценивалась эффективность ТЦЗ и САР у пациентов с тяжелым COVID-19 (госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии для неинвазивной вентиляции легких или ИВЛ) [47]. В отличие от предыдущих рандомизированных клинических исследований, подавляющее большинство пациентов, вошедших в это исследование, получали терапию глюкокортикоидами и находились в тяжелой/критической стадии COVID-19. В группе пациентов, которым были назначены ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (в течение 24 ч от начала терапии кислородом), отмечено достоверное снижение больничной летальности (на 28% в группе ТЦЗ и на 22% в группе САР). Эти данные позволяют предположить, что лечение ингибиторами рецепторов ИЛ-6 более эффективно в ранний период критической стадии COVID-19, не контролирующейся терапией глюкокортикоидами.

Большое число исследований посвящено изучению эффективности терапии COVID-19 различными проти-

вовоспалительными и иммуномодулирующими препаратами. В качестве перспективной мишени рассматривается ИЛ-1 β – ключевой патогенетический медиатор аутовоспалительных заболеваний человека [48]. В серии открытых исследований продемонстрирована эффективность ингибиторов ИЛ-1 β (моноклональных антител к ИЛ-1 β – канакинумаба) или ИЛ-1 α/β (рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ-1 – анакинры) у пациентов с COVID-19 [49-58]. Однако, результаты рандомизированного клинического исследования CORIMUNO-ANA-1 не подтвердили эффективности анакинры у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой COVID-19 пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом [59]. Предварительные результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CAN-COVID также не подтвердили эффективность терапии канакинумабом у пациентов с COVID-19 пневмонией и гипервоспалительным синдромом [60]. Отрицательные результаты применения инновационных ингибиторов ИЛ-1 контрастируют с данными рандомизированного плацебо-контролируемого исследования COLCORONE [61] посвященного изучению эффективности колхицина (блокирует синтез ИЛ-1 и других воспалительных медиаторов за счет подавления активации инфламмосом) [62] у амбулаторных пациентов с COVID-19. На фоне лечения колхицином необходимость в госпитализации/летальности у пациентов с ПЦП-подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 была достоверно ниже (4,6%), чем в контрольной группе (6,0%, $p = 0,04$). В целом, на фоне лечения колхицином (по сравнению с контролем) отмечено снижение риска госпитализаций на 25%, потребности в ИВЛ на 50% и летальности на 44%. Данные об эффективности колхицина при COVID-19 подтверждены в мета-анализе трех открытых исследований и трех рандомизированных контролируемых исследований [63].

Важное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с применением ингибитора JAK 1/2 барицитиниба (БАРИ) – “таргетного” противовоспалительного препарата, высокая эффективность которого показана при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных заболеваниях [64]. Напомним, что БАРИ, ингибируя активность JAK1/2, подавляет сигнализацию широкого спектра “провоспалительных” цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и гранулоцитно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и др., участвующих в развитии гипервоспалительного синдрома при COVID-19. Кроме того, БАРИ обладает способностью блокировать AP2-ассоциированную протеинкиназу, что предотвращает заражение SARS-Cov-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [65]. Данные исследования АСТТ-1 свидетельствуют о том, что комбинированная терапия БАРИ и ремдесивиром (нуклеотидный аналог с противовирусной активностью) обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления ($p = 0,03$) и уменьшения летальности [66]. Эти результа-

ты послужили основанием для ускоренной регистрации БАРИ в комбинации с ремдесивиром для лечения пациентов с COVID-19, нуждающихся в неинвазивной кислородной поддержке.

Таким образом, пандемия COVID-19 привлекла внимание к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся изучения иммунопатогенеза и лечения ИВРЗ.

Конфликт интересов: нет.

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология 2020;58(2):123-32. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice* 2020;58(2):123-32. (In Russ.).]
2. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(8):465-470.
3. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):175-87.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология 2017;55(4):409-19. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2017;55(4):409-19. (In Russ.).]
5. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020;19(7):102567.
6. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity* 2020;52(6): 910-41.
7. Zhou T, Su TT, Mudiarto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med* 2020;217(10):e20200674.
8. Miossec P. Synergy between cytokines and risk factors in the cytokine storm of COVID-19: does ongoing use of cytokine inhibitors have a protective effect? *Arthritis Rheumatol* 2020;72(12):1963-66.
9. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология 2021;59(1) (принята к печати).
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-34.
11. Henderson LA, Canna SW, Schuler GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(7):1059-63.
12. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020; 383:2255-73.
13. Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС, Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):469-79 [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in children: lessons from pediatric rheumatology. *Rheumatology Science and Practice* 2020;58(5):469-79.
14. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest* 2020;130(12):6194-7.
15. Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmun* 2021;117:102592.
16. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol* 2020;4:65.
17. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбоза и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология 2020;58(4):353-67 [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice* 2020;58(4):353-67. (In Russ.).]
18. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:581-9.
19. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020;8(6):e46-7.
20. Song W-C, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest* 2020;130(8):3950-53.
21. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(9):538-47.
22. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;217(6):e20200652.
23. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(8):467-75.
24. Насонов Е.Л. (под ред.). Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004, 424 с.
25. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: A possible association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2020;13:1179544120978667.
26. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci* 2020;10.1111/cts.12908.
27. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyoldt F, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol* 2017;8:603.
28. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immuno-inflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Rheumatology Science and Practice* 2019;57(4):452-61. (In Russ.).]
29. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515):eabd4570.
30. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515):eabd4585.
31. Howe HS, Leung BPL. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Cells* 2019;9(1):72.
32. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol* 2020;21(12):1506-16.
33. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, et al. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev* 2019;288(1):136-48.
34. Jones CW, Woodford AL, Platts-Mills TF. Characteristics of COVID-19 clinical trials registered with ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis. *BMJ Open* 2020;10:e041276.
35. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:155-66.
36. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105932.
37. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, et al. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep* 2020;10(1):22139.
38. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized controlled trials of early ambulatory hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 infection, hospitalization, and death: meta-analysis. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.30.20204693>.
39. World Health Organization. Accessed October 14, 2020 at <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
40. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 Jul 17;NEJMoA2021436.
41. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41.
42. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, et al. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: a nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173(5):325-30.
43. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;131:110698.
44. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020;19(6):102537.
45. Han Q, Guo M, Zheng Y, et al. Current evidence of interleukin-6 signaling inhibitors in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020;11:615972.
46. Khan F, Stewart I, Fabbri L, et al. A systematic review of Anakinra, Sarilumab, Siltuximab with meta-analysis of Tocilizumab for Covid-19. *medRxiv* 2020.04.23.20076612
47. The REMAP-CAP Investigators, Gordon CA, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv* 2021.01.07.21249390.
48. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология 2018;56 (Прил. 1):19-27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56 (Suppl. 4):19-27. (In Russ.).]
49. Aouba A, Baldoli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: a case series. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1381-2.
50. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(6):e325-31.
51. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, et al. Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: A case series. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(12):1990-97.
52. Iglesias-Julián E, López-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun* 2020;115:102537.
53. Huet T, Beaussier H, Voisin H, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(7):e393-400.
54. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(32):18951-53.
55. Generali D, Bosio G, Malberti F, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study. *Int J Infect Dis* 2020;S1201-9712(20)32597-2.
56. Landi L, Ravaglia C, Russo E, et al. Blockade of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep* 2020;10(1):21775.
57. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020;2(8):e457-8.
58. Sheng CC, Sahoo D, Dugar S, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). *Clin Cardiol* 2020;43(10):1055-63.
59. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in

- adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;S2213-2600(20)30556-7.
60. Study of efficacy and safety of canakinumab treatment for CRS in participants with COVID-19-induced pneumonia (CAN-COVID). NCT04362813. *Clinicaltrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813>.
 61. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L L'Allier PL, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2021.01.26.21250494.
 62. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в меди шине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2): 183-90 [Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Rheumatology Science and Practice* 2020;58(2):183-90 (In Russ.)].
 63. Leonard Chiu L, Chow R, Chiu N, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021.02.02.21250960.
 64. Насонов Е.Л., Лила А.М. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология* 2020;58(3):304-16. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice* 2020;58(3):304-16 (In Russ.)].
 65. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, et al. A review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020;40(8):843-56.
 66. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Dec 11: NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

COVID-19 and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases

E.L. Nasonov

Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

During the pandemics of COVID-19 associated with SARS-

CoV-2, great attention in the medical community was devoted to the new clinical and basic issues of immune pathogenesis of human diseases. The detailed analysis of clinical signs and symptoms and immune disorders that occur in COVID-19 patients suggested that SARS-CoV-2 infection is associated with various extrapulmonary clinical manifestations and laboratory abnormalities that are typical for immune-mediated rheumatic diseases. These data justified drug repurposing and the off-label administration of various medications specially designed for patients with immune-mediated rheumatic diseases for the treatment of COVID-19. The author reviews the prospects for administration of glucocorticoids, biologic agents, JAK inhibitors and other anti-cytokine agents in patients with COVID-19.

Key words. *COVID-19, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, autoimmunity, glucocorticoids.*

For correspondence: E.L. Nasonov. Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. nasonov@irramn.ru.

Conflict of interest: none declared.

To cite: Nasonov EL. COVID-19 and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1):24-29 (In Russ). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-24-29.