DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88

Особенности течения ревматических заболеваний на фоне новой коронавирусной инфекции

В.В. Вахлевский, В.В. Тыренко, И.С. Свиницкая, Е.В. Крюков

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре описаны основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе потенциального использования противоревматической терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), и обобщены современные данные о риске и исходе COVID-19 у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями. На сегодняшний день отсутствуют крупные рандомизированные исследования по изучению вопросов применения противоревматических препаратов у пациентов с РЗ на фоне новой коронавирусной инфекции. Кроме того, не представлены убедительные данные о том, что любой модифицирующий болезнь противоревматический препарат (обычно синтетический, биологический или таргетный синтетический), может препятствовать развитию тяжелого течения COVID-19. В то же время показана важность сопутствующей патологии (артериальной гипертензии, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета) и факторов риска (курения) в развитии тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с РЗ. В статье представлены возможные варианты инициации и продолжения лечения противоревматическими препаратами пациентов с РЗ в зависимости от стадии инфекционного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, ревматические заболевания, болезньмодифицирующий противоревматический препарат, интерлейкин, фактор некроза опухоли, глюкокортикостероиды.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Вахлевский В.В., Тыренко В.В., Свиницкая И.С., Крюков Е.В. Особенности течения ревматических заболеваний на фоне новой коронавирусной инфекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(2):84–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88.

Patterns of the rheumatic disease course in the setting of a new coronavirus infection

V.V. Vakhlevskiy, V.V. Tyrenko, I.S. Svintsitskaya, E.V. Kryukov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The article describes the main pathophysiological mechanisms underlying the potential use of antirheumatic therapy in the new COVID-19 in patients with rheumatic diseases. Also, it summarizes current data on the risk and outcome of COVID-19 in patients with systemic autoimmune diseases. To date, there are no large randomized studies on the use of antirheumatic drugs in patients with rheumatic diseases in the setting of COVID-19. Besides, there is no convincing evidence that any disease-modifying antirheumatic drug (conventional synthetic, biological, or targeted synthetic) can prevent the development of a severe COVID-19 course. At the same time, the importance of concomitant pathology (hypertension, obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus) and risk factors (smoking) in the development of a severe COVID-19 course in patients with rheumatic diseases is shown. The article presents possible options for initiating and continuing treatment with antirheumatic drugs in patients with rheumatic diseases, depending on the stage of the infectious disease process.

KEYWORDS: COVID-19, rheumatic diseases, disease-modifying antirheumatic drug, interleukin, tumor necrosis factor, glucocorticosteroids.

FOR CITATION: Vakhlevskiy V.V., Tyrenko V.V., Svintsitskaya I.S., Kryukov E.V. Patterns of the rheumatic disease course in the setting of a new coronavirus infection. Russian Medical Inquiry. 2021;5(2):84–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-84-88.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматические заболевания (РЗ) — это большая группа различных по происхождению воспалительных и дегенеративно-метаболических болезней, поражающих все структуры, включающие соединительную ткань: суставы, хрящи, кости, околосуставные ткани, а также сосуды, внутренние органы, нередко — кожные покровы и слизистые оболочки, и носящих, как правило, системный, реже — локальный характер.

В Российской Федерации ежегодно диагностируется до 700 тыс. новых случаев воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, в т. ч. системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [1].

Ревматические заболевания включают более 80 болезней и синдромов, но медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, спондилоартриты, СЗСТ, подагра и остеоартроз [2].

Ревматические заболевания занимают значительное место в структуре общей заболеваемости населения во всех странах мира, в т. ч. и в России. Известно, что патология опорно-двигательного аппарата стоит в ряду основных причин временной утраты трудоспособности, занимая 2–3-е место по продолжительности и числу случаев нетрудоспособности среди всех регистрируемых официальной статисти-

стикой классов болезней, а доля инвалидности в связи с РЗ в структуре общей инвалидности составляет около 10% [3].

Несмотря на высокую распространенность РЗ, до сих пор остается малоизученным вопрос этиологии этих заболеваний. Роль триггерных факторов в развитии РЗ приписывается различным инфекционным агентам. В то же время применение иммуносупрессивных препаратов ассоциировано с высоким риском инфекционных осложнений.

Однако, несмотря на длительно существующую тесную связь ревматических и инфекционных заболеваний, вопрос этого взаимодействия на сегодняшний день остается малоизученным.

На протяжении тысячелетий эпидемии меняли историю человечества. Чума, оспа, грипп «испанка», охватившие мир столетия назад, унесли сотни миллионов жизней. В XXI в. человечество столкнулось с пандемией вирусной инфекции, которая оказала свое глобальное влияние не только на мировую экономику, но и изменила течение и прогноз многих заболеваний, включая ревматические.

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (coronavirus disease 2019, прежнее название — 2019-nCoV), вызванная вирусом SARS-CoV-2, началась в декабре 2019 г. в провинции Хубэй Китайской Народной Республики, а 30 января 2020 г. Чрезвычайный комитет ВОЗ объявил глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения [4].

Коронавирусы — это положительные одноцепочечные крупные оболочечные РНК-содержащие вирусы, которые впервые были описаны в 1966 г. Tyrell и Вупе как возбудители острых респираторных инфекций [5]. Различают четыре субсемейства коронавирусов: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. SARS-CoV-2 относится к бета-коронавирусам.

COVID-19 — инфекционное заболевание, сопровождающееся тяжелым острым респираторным синдромом. SARS-CoV-2 преимущественно поражает легкие и при определенных обстоятельствах приводит к чрезмерной иммунной активации и цитокиновому ответу преимущественно в альвеолярных структурах легких [6].

Ключевая роль новой коронавирусной инфекции в развитии тяжелых последствий связана с неконтролируемой гиперпродукцией цитокинов, которые представляют собой пептидные медиаторы иммунной природы. Цитокины функционируют не как отдельные молекулы, а как система взаимосвязанных медиаторов. Эффекты цитокинов не уникальны, они перекрываются. Универсальность цитокиновой сети состоит в том, что большинство типов клеток как врожденного (макрофаги, моноциты), так и адаптивного (Т-хелперы) иммунитета способны продуцировать цитокины, а все клетки организма имеют специфические рецепторы. Для каждого цитокина есть свой рецептор. Для некоторых из них имеются высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы. При инфекционных заболеваниях каждый возбудитель имеет паттерны патогенности, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторными образованиями (Toll-like-рецепторы) на иммункомпетентных клетках, активируют экспрессию генов цитокинов, после чего немедленно начинается процесс выработки клетками этих медиаторов. Так, наиболее выраженными системными эффектами обладают IL-6, IL-1 β и TNF- α . Системное воздействие на организм повышенных концентраций TNF- α , IL-1 (синтез которого индуцируется TNF- α) и IL-6 проявляется такими симптомами, как лихорадка,

сонливость, повышение порога болевой чувствительности. TNF- α в высоких концентрациях является причиной развития септического шока и инициирует коллапс и развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, активирует процессы катаболизма, индуцирует синтез клетками печени белков острой фазы, подавляет деление гемопоэтических стволовых клеток, приводит к развитию лимфопении. IL-1 β стимулирует в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора, который повышает продукцию гипотизом адренокортикотропного гормона, а тот в свою очередь инициирует выброс из клеток коры надпочечников в кровь глюкокортикоидных гормонов, что в конечном итоге приводит к ингибированию экспрессии в клетках генов интерлейкинов. Также кортикостероиды способны приводить к изменению баланса между Th1- и Th2-субпопуляциями в сторону преобладания Th2-клеток, что способствует более выраженному гуморальному ответу [7].

В настоящее время реакция врожденной иммунной системы у SARS-CoV-2-инфицированных больных изучена недостаточно. Одним из важных проявлений активации врожденного иммунитета при COVID-19 является увеличение числа нейтрофилов, повышение концентрации IL-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови [8]. Лимфоцитопения является характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 [9]. COVID-19 характеризуется высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов: IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF и др., а также хемокинов. Такая избыточная цитокиновая реакция, наблюдаемая у SARS-CoV-2-инфицированных больных, получила название «цитокиновый шторм». Указанные цитокины и хемокины рекрутируют эффекторные иммунные клетки, что приводит к развитию воспалительного ответа. Очень важной особенностью тяжелых форм COVID-19 является снижение продукции IL-10 [10].

«Цитокиновый шторм» вызывает развитие острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности при тяжелом течении SARS-CoV-2-инфекции, что приводит к летальному исходу [10–12]. При тяжелом течении COVID-19 имеет место гиперпродукция таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6, TNF- α . Выявлена взаимосвязь между высоким уровнем IL-6 в сыворотке и риском летального исхода заболевания [13]. Развитие SARS-CoV-2-инфекции сопровождается чрезмерной активацией клеточного иммунитета, о чем свидетельствует повышение представительства клеток, экспрессирующих HLA-DR и CD38 [14], на фоне достоверного снижения популяции CD4 $^{+}$ Т-клеток и NK-клеток в периферической крови больных. Высказывается предположение, что именно снижение содержания CD4 $^{+}$ Т-клеток является характерным признаком COVID-19 [15, 16]. Уровень цитотоксических CD38 $^{+}$ HLA-DR $^{+}$ CD8 $^{+}$ Т-клеток увеличивается начиная с 7-х суток и уменьшается только через 3 нед. после начала заболевания. Цитотоксические CD8 $^{+}$ Т-клетки при COVID-19 продуцируют большое количество (на 34–54% больше, чем у здоровых людей) гранзимов А и В и перфорина. Считается, что довольно быстрое увеличение популяции цитотоксических CD38 $^{+}$ HLA-DR $^{+}$ CD8 $^{+}$ Т-клеток к 7–9-м суткам заболевания способствует саногенезу при COVID-19 [17].

Пациенты с COVID-19 имеют высокое содержание провоспалительных Th17-клеток. Чрезмерная активация Th17-клеток и чрезвычайно высокий уровень цитотоксичности CD8 $^{+}$ Т-клеток лежат в основе тяжести иммунного

повреждения тканей. У пациентов с COVID-19 происходит истощение пула T_{reg} -клеток, что приводит к развитию чрезмерной активации процессов воспаления и замедлению разрешения воспалительного процесса [18].

Таким образом, структура провоспалительных цитокинов, индуцированных при COVID-19, имеет сходство с теми цитокинами, которые составляют основу патологического процесса при РЗ.

Цель обзора: оценить возможное неблагоприятное влияние новой коронавирусной инфекции на течение РЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы в электронных базах данных PubMed, Scopus и Web of Science проводился до 1 октября 2020 г. как на русском, так и на английском языках с использованием терминов «COVID-19», «ревматические заболевания», «болезньмодифицирующие противоревматические препараты», «ингибиторы JAK», «глюкокортикоиды» или «кортикостероиды» с целью выявления соответствующих публикаций. Статьи первоначально отбирались по их названию и аннотации, а затем по полному тексту производился поиск соответствующего релевантного содержания. Из исследования исключались статьи без доступа к полному тексту, статьи на других языках (кроме русского и английского), а также статьи, не соответствующие целям проводимого анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе поиска в системах PubMed, Scopus и Web of Science суммарно было получено 233 ссылки, из них отобраны 73 полнотекстовые статьи, в которых проанализирован опыт лечения пациентов с РЗ на фоне COVID-19 и влияние данного лечения на течение РЗ. Так, наиболее крупное на сегодняшний день исследование, инициированное глобальным ревматологическим альянсом (Global Rheumatology Alliance), включало 600 пациентов с РЗ из 40 стран мира. Наиболее распространенными заболеваниями были ревматоидный артрит (38%), спондилоартриты (20%), системная красная волчанка (14%) и другие заболевания, в т. ч. васкулит и синдром Шегрена (33%). Лекарственные препараты включали синтетические болезньмодифицирующие противоревматические препараты (csDMARDs) — 48%, биологические болезньмодифицирующие противоревматические препараты (bDMARDs) — 29%, таргетные болезньмодифицирующие противоревматические препараты (tsDMARDs) — 4% и глюкокортикостероиды (ГКС) — 27%. Сопутствующие заболевания включали гипертонию — у 33% пациентов, заболевания легких — у 21%, диабет — у 12%, сердечно-сосудистые заболевания — у 11% и хроническую почечную недостаточность — у 7% пациентов [19].

Авторами многих других исследований также подчеркивалась важность сопутствующей патологии, в частности артериальной гипертензии, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и факторов риска (курения), в развитии тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с РЗ. В большинстве изученных статей демонстрируется большая частота госпитализаций и неблагоприятных исходов (искусственная вентиляция легких, смерть) у пациентов, принимавших ГКС более 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон), по сравнению с лицами, получающими базисную противоревматическую терапию без ГКС.

E.G. Favalli et al. [20], обследовав 955 пациентов (531 пациент с ревматоидным артритом, 203 — с псориатическим артритом, 181 — со спондилоартритом и 40 пациентов с СЗСТ и васкулитами), пришли к выводу, что частота подтвержденных случаев COVID-19 у данной категории пациентов соответствовала таковой в общей популяции (0,62% против 0,66%, $p=0,92$).

K.M. D'Silva et al. [21] провели когортное исследование пациентов, включенных в исследовательскую сеть TriNetX (крупная Федеративная исследовательская сеть здравоохранения, которая в режиме реального времени обновляет данные электронных медицинских карт, включая демографию, диагнозы, процедуры, лекарства, лабораторные показатели и жизненно важные статусы, и представляет более 52 млн человек из 35 медицинских организаций) [21]. В исследовании авторы показали, что у пациентов с РЗ застойная сердечная недостаточность как осложнение коронавирусной инфекции встречается в 6,8% случаев против 2,2% случаев в контрольной группе, но при этом показатели смертности, хоть и были численно выше среди больных с РЗ, не достигали статистической значимости в сравнении с группой контроля.

Таким образом, наличие сердечно-сосудистых заболеваний является неблагоприятным прогностическим фактором тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Это может быть связано с системным атеросклерозом, который лежит в основе ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сердечной недостаточности. Атеросклероз, как и иммуновоспалительные заболевания, тесно связан с хроническим воспалительным процессом с участием основных цитокинов: IL-6, IL-1 β и TNF- α . Гиперпродукция данных цитокинов при новой коронавирусной инфекции вероятнее всего приводит к дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию осложнений атеросклероза (инфаркт миокарда, декомпенсация сердечной недостаточности), что в конечном итоге влечет тяжелое течение данной инфекции.

Другим независимым фактором тяжелого течения новой коронавирусной инфекции является ожирение, которое ассоциировано с дисбалансом адипокинов. Адипонектин обладает целым рядом антиатеросклеротических и противовоспалительных свойств, а также оказывает протективное действие на эндотелий сосудов [17]. Лептин обладает противоположными по отношению к адипонектину свойствами. Некоторые исследования показали, что висцеральное ожирение специфически связано с низким уровнем адипонектина в сыворотке крови, и предположили, что эта ассоциация на самом деле обусловлена выработкой большего количества TNF- α и IL-6 и меньшего количества адипонектина [22]. Кроме того, ранее сообщалось об обратной корреляции между циркулирующими уровнями TNF- α и адипонектина у пациентов с ожирением и диабетом [23], предполагая, что TNF- α и, вероятно, IL-6 среди других цитокинов оказывают супрессивное действие на продукцию адипоцитами адипонектина [24].

Таким образом, ингибирование данных цитокинов при лечении РЗ препятствует развитию нестабильности атеросклеротической бляшки, подавляет избыточную продукцию TNF- α и IL-6 при ожирении и, соответственно, способствует более благоприятному исходу новой коронавирусной инфекции.

Иммунные механизмы, вероятно, играют важную роль в патогенезе COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 потенциально может спровоцировать развитие аутоиммунных

процессов у восприимчивых пациентов в результате перекрестной реактивности вируса с аутоантигенами [25, 26].

Данные недавно проведенных небольших исследований свидетельствуют о наличии в высоком титре антител против ядерных антигенов при тяжелом течении COVID-19, которые были обнаружены у большинства пациентов отделения интенсивной терапии в таких странах, как Германия и Китай [27, 28].

Коагулопатия, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, вызывает опасения, что вырабатываемые при данной патологии антифосфолипидные антитела могут играть роль в запуске аутоиммунных реакций в организме [29].

Выработка антиядерных антител характерна для ряда аутоиммунных заболеваний [30], однако эти антитела могут вырабатываться и при острых заболеваниях различной этиологии, включая инфекционные [31, 32].

В большинстве публикуемых источников имеются сообщения о присутствии аутоантител в остром периоде коронавирусной инфекции, однако данные о наличии аутоантител в постковидном периоде после элиминации вируса из организма в литературе отсутствуют. Это обстоятельство требует дальнейшего изучения аутореактивности макроорганизма после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Обсуждение

Проблема РЗ очень актуальна в настоящее время ввиду постоянного роста заболеваемости, что может быть связано с увеличением продолжительности жизни, возрастанием влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, курения, воздействия вирусов, в т. ч., возможно, и SARS-CoV-2. На сегодняшний день хорошо известны рекомендации по лечению пациентов с РЗ, но отсутствуют убедительные данные по терапии таких пациентов на фоне COVID-19.

Так, схожесть патогенеза новой коронавирусной инфекции и РЗ, заключающаяся в наличии синдрома гиперпродукции провоспалительных цитокинов, делает обоснованным применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для подавления «цитокинового шторма», развивающегося у этой категории пациентов. Наблюдаемый при новой коронавирусной инфекции синдром гиперпродукции цитокинов способствует развитию серьезных осложнений, таких как пневмония с дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром, инфекционно-токсический шок. Применение ГИБТ у пациентов с РЗ и без таковых должно быть направлено на предотвращение развития синдрома гиперпродукции цитокинов, возникающего как вследствие основного заболевания, так и на фоне COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция имеет определенную клиническую стадийность инфекционного процесса и на первых стадиях характеризуется прямым вирусным воздействием без развития «цитокинового шторма», поэтому влияние ГИБТ в этот период на течение заболевания в должной мере не изучалось.

Проведенный анализ литературы показал, что прием базисных противоревматических препаратов не влияет на восприимчивость организма к новой коронавирусной инфекции, возможным исключением из этого являются препараты из группы ингибиторов JAK-киназ (вероятно, за счет блокирования рецептор-опосредованного эндотоксина вируса в альвеолярные эпителиальные клетки лег-

ких) [33]. Фаза воспалительного ответа (при новой коронавирусной инфекции) запускается лишь к концу 1-й недели заболевания с последующим развитием гипертрофической реакции к концу 2-й недели. Вероятнее всего, применять ГИБП у пациентов с COVID-19 на фоне РЗ и без РЗ целесообразно по окончании периода прямого вирусного воздействия.

В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении COVID-19 у пациентов с ревматической патологией ограничены. Традиционный способ получения необходимой информации путем привлечения данных ранее выполненных научных исследований оказался неэффективным, поскольку опыт лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией измеряется всего несколькими месяцами. Более того, эпидемиологический процесс на сегодня остается незавершенным, так как не сформирован коллективный иммунитет и не изучены вопросы напряженности и стойкости иммунитета. Таким образом, вопросы, касающиеся особенностей развития и течения COVID-19 у людей с РЗ, ввиду немногочисленности исследований остаются плохо изученными.

Выводы

Для лучшего понимания взаимозависимости РЗ и коронавирусной инфекции COVID-19 требуется дальнейшее исследование:

- 1) возможности COVID-19 индуцировать развитие РЗ;
- 2) влияния COVID-19 на течение РЗ у пациентов, получающих ГИБТ;
- 3) возможности продолжения терапии ГИБП у пациентов с СЗСТ на фоне COVID-19 и в постковидном периоде.

Литература/References

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):5–7. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-5-7. [Balabanova R.M., Erdes S.F. Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):5–7 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-5-7.
2. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–365. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-362-365. [Gordeev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362–365 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-362-365.
3. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2003;1:6–10. DOI: 10.14412/1995-4484-2003-1124. [Nassonova V.A., Folomeyeva O.M., Erdesz S.F. Rheumatic diseases in Russia at the beginning of XXI century. *Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(1):6–10 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2003-1124.
4. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278–280. DOI: 10.1111/tmi.13383.
5. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966;1(7428):76–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(66) 92364-6.
6. 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.
7. Козлов В.К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность и клиническая эффективность при инфекционных заболеваниях: руководство для врачей. СПб.: АльтерЕго; 2010. [Kozlov V.K. Cytokine therapy: pathogenetic focus and clinical efficacy in infectious diseases: a guide for physicians. SPb.: AlterEgo; 2010 (in Russ.).]

8. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
9. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451–1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.
10. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25766. DOI: 10.1002/jmv.25766.
11. Liu J., Zheng X., Tong Q. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491–494. DOI: 10.1002/jmv.25709.
12. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20) 30076-X.
13. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
14. Li X., Geng M., Peng Y. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102–108. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
15. Cossarizza A., De Biasi S., Guaraldi G. et al. Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A.* 2020;97(4):340–343. DOI: 10.1002/cyto.a.24002.
16. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
17. Skilton M.R., Celermajer D.S. The effects of obesity-related peptides on the vasculature. *Curr Vasc Pharmacol.* 2006;4(1):79–85. DOI: 10.2174/157016106775203135.
18. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20) 30076-X.
19. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. 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.
20. Favalli E.G., Monti S., Ingegnoli F. et al. Incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs: what can we learn from observational data? *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1600–1606. DOI: 10.1002/art.41388.
21. D'Silva K.M., Serling-Boyd N., Wallwork R. 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;79:1156–1162. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217888.
22. Gavrilu A., Chan J.L., Yiannakouris N. et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4823–4831. DOI: 10.1210/jc.2003-030214.
23. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T. et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes.* 2003;52:1779–1785.
24. Fasshauer M., Kralisch S., Klier M. et al. Interleukin-6 is a positive regulator of tumor necrosis factor α -induced adipose-related protein in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2004;560:153–157. DOI: 10.1016/S0014-5793 (04) 00096-1.
25. Caso F., Costa L., Ruscitti P. et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020;19:102524. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
26. 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.
27. Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. et al. COVID-19-induced acute respiratory failure: an exacerbation of organ-specific autoimmunity? *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.27.20077180.
28. Zhou Y., Han T., Chen J. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Trans Sci.* 2020;13(6):1077–1086. DOI: 10.1111/cts.12805.
29. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
30. Tan E.M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989;44:93–151.
31. Im J.H., Chung M.H., Park Y.K. et al. Antinuclear antibodies in infectious diseases. *Inf Disp.* 2020;52:177–185. DOI: 10.1080/23744235.2019.1690676.
32. Litwin C.M., Binder S.R. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunoassay Immunochem.* 2016;37(5):439–452. DOI: 10.1080/15321819.2016.1174136.
33. Zhang X., Zhang Y., Qiao W. et al. Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106749. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вахлевский Виталий Васильевич — адъюнкт кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0001-5699-2414.

Тыренко Вадим Витальевич — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

Свиницкая Ирина Сергеевна — к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Крюков Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, начальник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0002-8396-1936.

Контактная информация: Свиницкая Ирина Сергеевна, e-mail: sonirinadoc@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 29.01.2021, поступила после рецензирования 25.02.2021, принята в печать 23.03.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Vitaly V. Vakhlevsky — Adjunct Professor of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5699-2414.

Vadim V. Tyrenko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

Irina S. Svintsitskaya — Cand. Of Sci. (Med.), senior lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Evgeny V. Kryukov — Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8396-1936.

Contact information: Irina S. Svintsitskaya, e-mail: sonirinadoc@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 29.01.2021, revised 25.02.2021, accepted 23.03.2021.