

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета

Насонов Е.Л.^{1,2}, Бекетова Т.В.¹, Решетняк Т.М.^{1,3}, Ли́ла А.М.^{1,3}, Ананьева Л.П.¹, Лисицина Т.А.¹, Соловьев С.К.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2; ³125993, Москва, Баррикадная ул., дом 2/1, строение 1

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, MOH (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoye shose, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build 2 Moscow 119991; ²2/1 Barrikadnaya St., Build 1, Moscow 125993

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 20.05.20

Воспаление и свертывание крови составляют основу защиты организма от потенциально патогенных механических и биологических воздействий внешней и внутренней среды. Неконтролируемое воспаление приводит к гиперкоагуляции, подавлению антикоагуляции и нарушению процессов, контролирующих разрешение (resolution) воспаления, а образование «прокоагулянтных» медиаторов (тромбин, тканевой фактор и др.), активация тромбоцитов и клеток эндотелия сосудов (ЭК) поддерживает развитие воспаления. Все это, вместе взятое, составляет основу гетерогенного по своей природе патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» (thromboinflammation), или «иммунотромбоз» (immunothrombosis). В настоящее время «тромбовоспаление» в широком смысле слова рассматривается как универсальный патогенетический механизм многих широко распространенных острых и хронических заболеваний, в том числе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ), нередко осложняющихся тяжелым, необратимым повреждением жизненно важных внутренних органов. Интерес к проблеме тромбовоспаления особенно возрос в период пандемии коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease 2019; COVID-19), связанной с вирусом SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2). В настоящее время тяжелый COVID-19 рассматривается как системный «тромбовоспалительный» синдром, получивший предварительное название COVID-19-ассоциированная коагулопатия, проявляющаяся развитием микро- и макрососудистых тромбозов венозного и артериального русла. Обсуждаются общие патогенетические механизмы коагулопатии при COVID-19 и ИВРЗ, связанные с «дисрегуляцией» синтеза «провоспалительных» цитокинов, активацией системы комплемента, гиперпродукцией антифосфолипидных антител (аФЛ), и др. Гипотетически выделяется «аутоиммунный» субтип тромбовоспаления, идентификация генетических факторов (например, гены системы комплемента и др.) которых могут быть связаны с риском развития COVID-19-коагулопатии. Знания, накопленные в ревматологии в отношении механизмов развития тромбовоспаления при ИВРЗ и их фармакотерапии, будут способствовать разработке более эффективной, персонализированной стратегии лечения COVID-19. **Ключевые слова:** тромбовоспаление, COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, коагулопатия.

Для ссылки: Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Ли́ла А.М., Ананьева Л.П., Лисицина Т.А., Соловьев С.К. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4):353–367.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) AND IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: AT THE CROSSROADS OF THROMBOINFLAMMATION AND AUTOIMMUNITY

Nasonov E.L.^{1,2}, Beketova T.V.¹, Reshetnyak T.M.^{1,3}, Lila A.M.^{1,3}, Ananieva L.P.¹, Lisitsyna T.A.¹, Soloviev S.K.¹

Inflammation and coagulation are key basic mechanism of protection against all potentially pathogenic mechanical and biological factors targeting human organism from inner and outer environment. On the other hand, uncontrolled inflammation results in hypercoagulation, inhibition of anticoagulation and alteration of mechanisms responsible for resolution of inflammation, while production of “procoagulant” mediators (thrombin, tissue factor and others), activation of platelets and of vascular endothelial cells maintains inflammation. All factors taken together serve as the basis for a pathological process called thromboinflammation or immunothrombosis. Currently thromboinflammation is considered in the broad sense as a universal pathogenetic mechanism of numerous widespread acute and chronic conditions, including immune-mediated (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases, oftentimes complicated by severe irreversible damage to vital organs. Thromboinflammation gained specific attention during COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic, caused by SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2). COVID-19 is considered currently as systemic thromboinflammation syndrome, manifesting via generalized thrombosis of arterial and venous macro- and microvasculature, termed as COVID-19-coagulopathy. The paper discusses common pathogenetic coagulopathy mechanisms in COVID-19 and immune-mediated (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases (IMRDs), associated with overproduction of antiphospholipid antibodies, activation of the complement system, and dis-regulated synthesis of proinflammatory cytokines, etc. Delineating the autoimmune subtype of thromboinflammation, identification of genetic (i.e., genes encoding the complement system and others) and molecular-biologic biomarkers associated with higher occurrence of COVID-19-coagulopathy are the most relevant undertakings for the current practice. Gaining insights into mechanisms of thromboinflammation and converting them into potential pharmacotherapies of IMDs would facilitate and accelerate the drafting of effective therapeutic strategies for COVID-19.

Key words: thromboinflammation, COVID-19, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, coagulopathy. **For reference:** Nasonov E.L., Beketova T.V., Reshetnyak T.M., Lila A.M., Ananieva L.P., Lisitsyna T.A., Soloviev S.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2020;58 (4):353–367 (in Russ)

doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367

Воспаление и свертывание крови играют фундаментальную роль в защите организма от потенциально патогенных, механических и биологических воздействий внешней и внутренней среды. В этом ряду инфекции могут индуцировать патологические нарушения этих чрезвычайно сложных и тонко регулируемых процессов, приводя к развитию как тромботических, так и геморрагических осложнений или и тех, и других одновременно [1]. Неконтролируемое воспаление приводит к гиперкоагуляции, подавлению антикоагуляции и нарушению процессов, контролирующих разрешение (resolution) воспаления, а образование «прокоагулянтных» медиаторов (тромбин, тканевой фактор и др.), активация тромбоцитов и эндотелиальных клеток (ЭК) сосудистого русла поддерживают прогрессирование воспаления. Все это, вместе взятое, составляет основу гетерогенного патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» (thromboinflammation), [2, 3] или «иммунотромбоз» (immunothrombosis) [4, 5]. В настоящее время «тромбовоспаление» в широком смысле слова рассматривается как универсальный патогенетический механизм многих широко распространенных острых и хронических болезней человека, в том числе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ), нередко осложняющихся тяжелым необратимым повреждением жизненно важных внутренних органов. Среди ИВРЗ прототипами хронической «тромбовоспалительной» патологии являются болезнь Бехчета [6, 7], системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (СВ-АНЦА), васкулиты крупных сосудов (гигантоклеточный артериит и болезнь Такаясу), системная красная волчанка (СКВ) и антифосфолипидный синдром (АФС) [8–11]. К наиболее тяжелым формам тромбовоспаления относятся синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), тромботическая микроангиопатия (ТМА), включающая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром (ГУС) и, вероятно, «катастрофический» АФС [11, 12]. Атеротромбоз сосудов также можно рассматривать как своеобразную форму этой патологии, связанной как с «субклиническим» (low-grade) воспалением, так и дислипидемией [13].

Проблема тромбовоспаления является предметом интенсивных клинических и фундаментальных исследований как в направлении расшифровки механизмов этой патологии, так и разработки новых методов антикоагулянтной и противовоспалительной фармакотерапии и подходов к их персонализации. Интерес к ней особенно возрос в период пандемии коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease 2019 – COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2) [14–16]. Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до развития COVID-19 – пневмонии (40%), реже острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности, которые встречаются примерно у 5–10% пациентов. Развитие при тяжелом COVID-19 микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла позволяет рассматривать его как системный «тромбовоспалительный» синдром, получивший название COVID-19-ассоциированная коагулопатия [17–21]. Это нашло свое отражение в концепции MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome; микрососудистый

COVID-19 легочный сосудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром) как «атипичном проявлении острого респираторного дистресс-синдрома» [22]. COVID-19-ассоциированная коагулопатия характеризуется тремя патогенетически, частично перекрещивающимися патологическими проявлениями: артериальным тромбозом, внутрисосудистым микротромбозом и венозным тромбозом [17, 23–25]. Лабораторным подтверждением коагулопатии при COVID-19 являются увеличение концентрации фибриногена, и особенно Д-димера (продукт распада фибрина), удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), реже тромбоцитопения, в большей или меньшей степени, коррелирующие с неблагоприятным прогнозом [26, 27]. Несмотря на интенсивную тромбопрофилактику, частота тромботических осложнений, чаще венозных, реже артериальных тромбозов, у пациентов с тяжелым COVID-19 достигает 50% [28]. Это существенно выше, чем у пациентов с другими «критическими» состояниями, частота тромбозов, при которых даже в отсутствие тромбопрофилактики, не превышает 20%. Примечательно, что у пациентов с COVID-19 признаки тромбоза сосудов легких сохраняются в течение 3 и более месяцев после выписки из стационара, что свидетельствует о возможности «хронизации» тромбовоспалительного повреждения легких после завершения острой фазы коронавирусной инфекции. Полагают, что коагулопатия при COVID-19 отличается от коагулопатии потребления, характерной для ДВС-синдрома, который встречается у менее 10% пациентов, а также коагулопатий, развивающихся на фоне других вирусных инфекций [29, 30]. Примечательно, что при морфологическом исследовании легких у пациентов с COVID-19 и ОРДС, наряду с тяжелым повреждением клеток сосудистого эндотелия (ЭК) и альвеолярными микротромбами, отмечено выраженное прораствление новых сосудов с механизмом инвагинального ангиогенеза [31], что отличается от патологии легких, наблюдаемой при других вирусных инфекциях, например, гриппе H1N1.

Патогенетические механизмы COVID-19-ассоциированной коагулопатии определяются сложным взаимодействием между гиперпродукцией «провоспалительных» медиаторов, гипоксией, активацией и повреждением сосудистого эндотелия – эндотелиопатия [17, 19–21, 32], связанного в том числе с прямым цитопатическим действием инфекции SARS-CoV-2 на ЭК [33] (рис). Развитие эндотелиопатии при COVID-19 подтверждается увеличением концентрации биомаркеров активации ЭК и тромбоцитов, в том числе фактора фон Виллебранда (ФВ), тромбомодулина, растворимого (р) Е-селектина, рCD40, ассоциирующихся с тяжелым течением COVID-19 [34]. В развитии ОРДС особое значение придается прогрессирующей гипоксии, вызывающей активацию факторов транскрипции (Erg1 – early growth response gene 1, HIF-1 – hypoxia-inducible factor 1), которая приводит к вазоконстрикции, смещению фенотипа ЭК в сторону «прокоагулянтного» и «провоспалительного». Кульминация патологического процесса при COVID-19, приводящего к развитию коагулопатии [35], – синдром «цитокинового» шторма [36–39], родственный вторичному гемофагоцитарному лимфоцитозу (ГЛГ), синдрому активации макрофагов (СМ) и синдрому «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) [40, 41] и синдрому «гиперферритинемии» [42, 43]. Основу

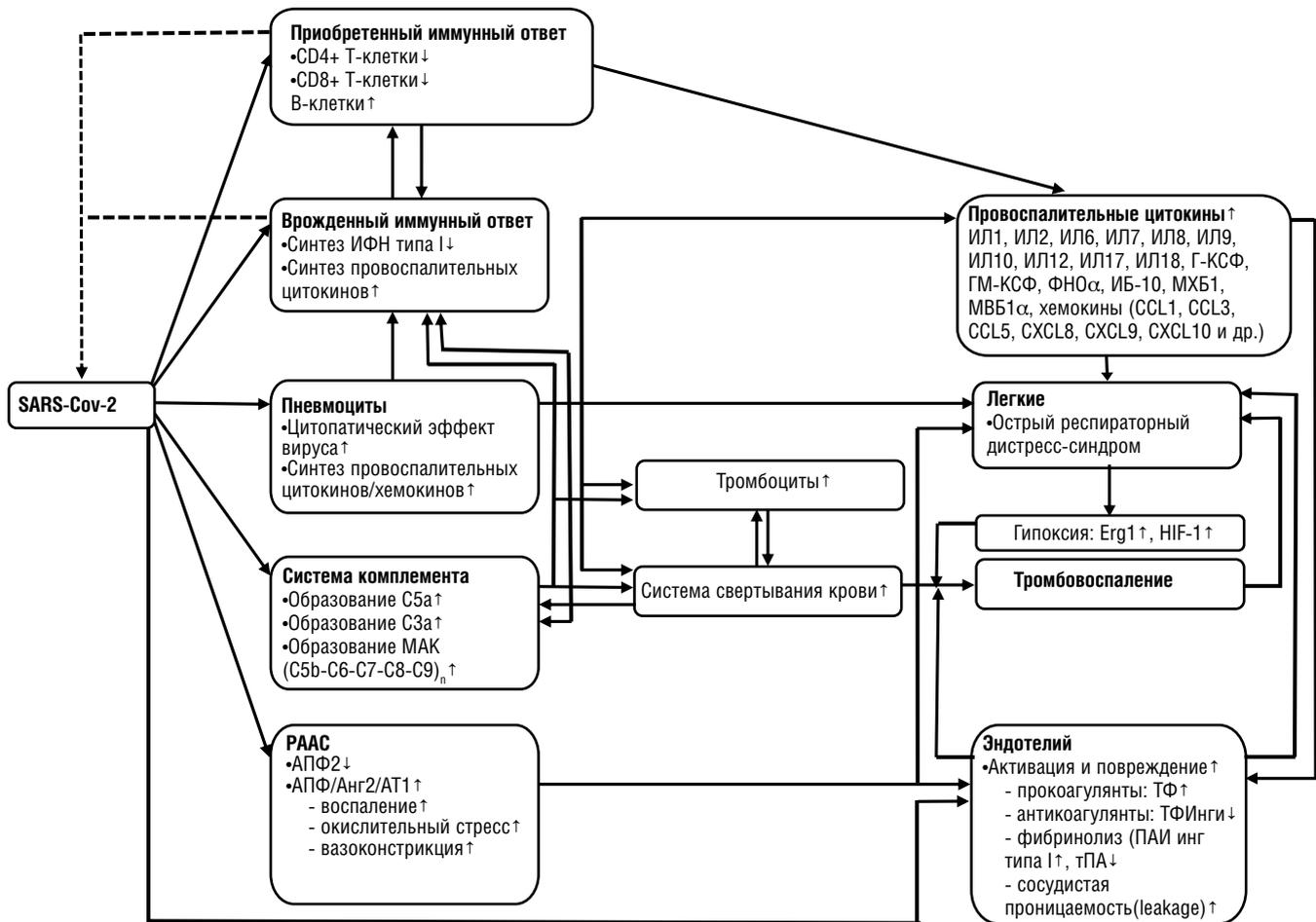


Рис. Патогенез тромбовоспаления при COVID-19 (по VM Henry и соавт. [17] в модификации)

ИЛ – интерлейкин; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; Г-КСФ-гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИБ-10 – ИФНγ-индуцируемый белок 10, ИФН – интерферон; МХБ1 – моноцитарный хемотаксический белок 1; МВБ1α – макрофагальный воспалительный белок 1α; МАК- мембраноатакующий комплекс.

этих патологических состояний составляет «дисрегуляция» синтеза широкого спектра цитокинов (как «провоспалительных» и «иммунорегуляторных», так и «антивоспалительных») и хемокинов, отражающая патологическую активацию врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета [44]. Следует напомнить, что САМ – тяжелое осложнение ИВРЗ у детей и взрослых, включая системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), а также болезнь Стилла взрослых и СКВ. Гиперпродукция «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь ИЛ1β/α, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17А и фактора некроза опухоли (ФНО)α, – ведущий механизм гиперкоагуляции, связанный с активацией/повреждением ЭК, высвобождением мультимерного фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor – vWF), вызывающего активацию тромбоцитов, высвобождением тканевого фактора (ТФ), фактора VII/VIIa, образованием тромбина, снижением синтеза оксида азота и эндогенных антикоагулянтов (ингибитор ТФ, тромбомодулин, анти-тромбин, белки С и S). Преобладание каких конкретных механизмов определяет развитие условно «специфических» проявлений «легочной внутрисосудистой коагулопатии» при COVID-19 [20, 45], отличающейся от других форм коагулопатий, требует дальнейших исследований.

Определенную специфику тромбовоспалению при COVID-19 придает механизм инфицирования вирусом

SARS-CoV-2, который, используя в качестве ко-рецептора (Р) ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 2, экспрессирующийся на альвеолярных эпителиальных клетках легких, кардиомиоцитах, энтероцитах, клетках сосудистого эндотелия, некоторых клетках иммунной системы [46], приводит к «дисрегуляции» системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС). В норме АПФ конвертирует ангиотензин I (Анг I) в Анг II, а АПФ2 – Анг II, в Анг1-7. Анг II, связываясь с Анг II рецептором (Анг II RT), проявляет «провоспалительные», «прооксидативные», вазоконстрикторные и «профибротические» эффекты, Анг1-7, связываясь с Mas-рецептором, напротив, подавляет воспаление, окислительный стресс и индуцирует вазодилатацию. Полагают, что SARS-CoV-2, вызывая интернализацию АПФ2, способствует избыточному образованию Анг II [47], который, в свою очередь, связываясь с АПТ1, стимулирует экспрессию ТФ и PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) ЭК, приводя тем самым к сдвигу равновесия PAI-1/tPA (tissue-type plasminogen activator) в направлении гиперкоагуляции. Снижение базальной экспрессии АПФ2 у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), атеросклеротическим поражением сосудов и сахарным диабетом (СД) соответствует клиническим данным о более тяжелом течении COVID-19 у пациентов с этими заболеваниями [48]. Обсуждаются механизмы «обратной связи» между гиперпродукцией ИЛ6

(один из важнейших медиаторов «цитокинового» шторма при COVID-19) [20] и Анг II, которые заключаются в следующем. Анг II, связываясь с АРТИ, активирует сигнальный путь JAK-STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription proteins), регулирующий конечные эффекты ИЛ6 на клетки-мишени [49]. Подавление экспрессии АПФII приводит к усилению синтеза Анг II, в свою очередь, стимулирующего продукцию ИЛ6. При этом Zn^{2+} металлопротеиназа ADAM17 (Disintegrin and Metalloproteinase domain 17), с одной стороны, вызывая высвобождение растворимого ИЛ-6Р в кровяное русло, тем самым инициирует процесс ИЛ6-зависимой «транс-сигнализации», а с другой, расщепляя АПФ2, способствует накоплению «патогенного» Анг II. Учитывая фундаментальное значение ИЛ6 в иммунопатогенезе ревматоидного артрита, других ИВРЗ [50] и COVID-19 [20, 42], эти данные позволяют обсуждать вклад патологической активации системы РААС в развитие этих заболеваний [51, 52].

Другой потенциальный механизм гиперкоагуляции при COVID-19 связан с системой комплемента – важного гуморального компонента врожденного иммунитета против вирусных и бактериальных инфекций, неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбовоспаления при заболеваниях человека [53–56], так называемых «комплементопатиях» [57]. Напомним, что активация системы комплемента развивается по 3 направлениям: антителозависимый классический путь, лектиновый путь (лектин, связывающий маннозу, mannose-binding lectin, MBL) и альтернативный путь. К основным эффекторным функциям активированных компонентов комплемента относятся опсонизация микроорганизмов (продукты расщепления C3 и C4 компонентов комплемента), поддержание воспаления (C3a и C5a) и лизис клеток-мишеней (мембраноатакующий комплекс C5a-C9). C5a (а также C3a) компоненты комплемента относятся к числу мощных воспалительных медиаторов, индуцирующих синтез «провоспалительных» цитокинов, включая ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, и моноцитарного хемоаттрактантного белка (МХБ)-1 гладкомышечными клетками сосудистой стенки. Примечательно, что мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функции (loss of function mutation), ограничивающих их цитотоксические эффекты, или приобретением функции (gain of function mutation), вызывающие резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируются с развитием ТМА [58]. У пациентов с COVID-19 при аутопсии в ткани легких выявлены массивные отложения C3a, в сыворотке – увеличение концентрации C5a (анафилоксин) [59], а в микрососудах легких и коже – депозиты C5b-9, C4d и MASP-2 (Mannan-binding lectin serine protease 2) – ключевого белка лектинового пути активации комплемента [60]. Обнаружение активированных плазматических клеток в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с COVID-19-пневмонией может указывать на участие локально образующихся иммунных комплексов, амплифицирующих локальную активацию комплемента в воспаленных тканях [61]. Таким образом, активация комплемента может быть одним из механизмов тромбовоспаления и гиперкоагуляции на фоне инфекции SARS-CoV-2, что сближает COVID-19 с другими тромботическими микроангиопатиями, в том числе развивающимися при СКВ и АФС [11, 62–64].

Напомним, что АФС – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или

венозные), акушерскую патологию, связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ), к которым относятся антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГПИ). АФС подразделяются на «вторичные», ассоциирующиеся с СКВ, «первичные», не связанные с каким-либо ведущим заболеванием и «катастрофический» АФС [65, 66]. Патогенез АФС определяется синергическим действием аФЛ, различных «протромбогенных» молекул, гиперэкспрессией молекул адгезии, медиаторов воспаления, окислительного стресса и сопровождается активацией широкого спектра внутриклеточных сигнальных путей, ассоциирующихся с нарушением функции ЭК [67]. Процесс тромбообразования при АФС рассматривается в рамках модели «двух ударов» (two-hit), первый из которых (инфекция, курение, дислипидемия, генетические факторы и др.) вызывает нарушение целостности ЭК, а второй опосредуется «тромбогенным» действием самих аФЛ. Катастрофический АФС относится к числу редких (1%), потенциально летальных патологических состояний, характеризуется внутрисосудистым микротромбозом почек, легких, мозга, сердца и кожи, развитие которого наиболее часто наблюдается при первичном АФС [68, 69]. Активация системы комплемента при катастрофическом АФС подтверждена с использованием модифицированного Нам-метода, позволяющего с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять генерацию C5b-9, положительные результаты которого имели место у 35,6% пациентов с АФС и у 85% пациентов с катастрофическим АФС [70]. Более того, у 60% пациентов с катастрофическим АФС были обнаружены мутации генов белков, контролирующих активацию системы комплемента, что превосходит частоту этих мутаций при атипичном ГУС.

Данные, касающиеся связи между обнаружением аФЛ и тромботическими нарушениями у пациентов с COVID-19 противоречивы [71–86]. Отметим, что транзиторная гиперпродукция аФЛ, имеет место у 10% здоровых индивидуумов, особенно часто на фоне различных вирусных инфекций [87]. Хотя патогенетическое значение этих антител не доказано, развитие тромбозов отмечено в 116 из 163 описанных в литературе пациентов с вирус индуцированным синтезом аФЛ [88]. В клинических сериях развитие тромботических осложнений при COVID-19 ассоциировалось с гиперпродукцией аФЛ (табл. 1). Заслуживает специального обсуждения проблема так называемого «серонегативного» АФС, проявляющегося разнообразными клиническо-лабораторными проявлениями, не входящими в «критериальные» компоненты диагноза АФС [89]. Некоторые из них, включая поражение ЦНС (судороги, хорей и др.), кожи (сетчатое ливедо, ливедо васкулопатия), диастолическая дисфункция миокарда, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, почечная микроангиопатия, наблюдаются при COVID-19 [90–93]. У пациентов, у которых предполагается развитие «серонегативного» АФС, обнаруживается широкий спектр аФЛ (в том числе не характерного для классического АФС IgA изотипа), реагирующих с «цвиттерийными» (нейтральными) ФЛ (фосфатидилэтанолламин), отрицательно заряженными ФЛ (фосфатидиловая кислота, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол), виментином, протромбином и антикоагулянтными белками (аннексин 5 и 2), а также IgA анти- β 2-ГПИ [89, 94, 95]. Антитела к комплексу «фосфатидилсерин/протромбин» (анти-ФС/ПТ), а также АГ и гиперлипидемия

Таблица 1. COVID-19 и антифосфолипидный синдром

Автор	Пол/ Возраст	аФЛ	Клинические проявления
Zhang и соавт. [71]	М/69	IgA аКЛ, IgG/IgA, анти-β2ГПИ	Множественные церебральные инфаркты
	Ж/65	IgA аКЛ, IgG/IgA анти-β2ГПИ	
	М/69	IgA аКЛ, IgG/IgA анти-β2ГПИ	
Hossri и соавт [72]	Ж/29	IgM аКЛ, IgG аКЛ	Билатеральные церебральный инфаркт
	М/58	IgM/IgG аКЛ	Периферические артерии
Sung и Anjum [73]	Ж/49	IgG/IgM аКЛ, IgG/IgA/IgM анти-β2ГПИ-; BA+	Тромбоз глубоких вен голени
Santos и соавт. [74]	М/70	BA, IgG аКЛ	Легочная тромбоэмболия, ишемия нижних конечностей
Beyrouti и соавт. [75]	М/64	IgM аКЛ, IgG/IgM анти-β2ГПИ	Множественные церебральные инфаркты, легочная эмболия, ТГВ
	Ж/53	IgM аКЛ, BA	Множественные церебральные инфаркты
	М/61	BA	Множественные церебральные инфаркты, легочная эмболия
	М/83	BA	Множественные церебральные инфаркты
	М/73	BA	Множественные церебральные инфаркты
Esher и соавт. [76]	М/72	IgM аКЛ, IgM анти-β2ГПИ	ОРДС, ОПН, нарушение психики
Devreese и соавт. [82]	нд	IgG аКЛ, BA	Тромбоз ЦНС
		IgG анти-ПТ/ФС, BA	Тромбоз ЦНС
		IgM аКЛ, IgG анти-β2-ГПИ, IgM анти-β2-ГПИ, BA	нет
		IgG аКЛ	нет
		IgG аКЛ, BA	Тромбоз ЦНС
		IgA аКЛ, IgA анти-β2-ГПИ, BA	нет
		IgG аКЛ, BA	нет
		IgG аКЛ, BA	Тромбоз ЦНС, церебральные инфаркты, ТГВ
		IgG/IgA аКЛ, IgA аКЛ, IgG/IgA анти-β2-ГПИ	нет
		IgA аКЛ, IgA анти-β2-ГПИ, IgM анти-ПТ/ФС, BA	ТГВ
IgM анти-ПТ/ФС, BA	нет		
IgM анти-ПТ/ФС, BA	нет		
Pineton de Chambrun и соавт. [85]	М/48	IgG аКЛ, IgA аКЛ, аФЛ (суммарные)	нет
	Ж/48	IgM аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	М/58	IgG анти-β2-ГПИ, IgG аФЛ (суммарные)	нет
	М/45	IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	М/56	IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	М/41	IgG аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	М/39	IgM аКЛ, IgM аФЛ (суммарные)	нет
	М/53	IgG аКЛ, IgG аФЛ (суммарные)	нет
	Ж/49	IgG/IgA аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	Ж/55	IgM аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	М/40	IgG аКЛ, IgG аФЛ (суммарные)	нет
	М/41	IgG аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	М/43	IgG аКЛ, IgG анти-β2-ГПИ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	М/55	IgG аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	М/64	IgA аКЛ, IgA анти-β2-ГПИ, IgM аФЛ (суммарные)	нет
	М/35	IgG аКЛ	нет
	М/39	IgG/M аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
Ж/24	IgG/A аКЛ, IgG аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия	
М/50	IgG/M аФЛ (суммарные)	нет	

Примечание: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ПТ – протромбин; ФС – фосфатидилсерин; IgG/IgM аФЛ (суммарные) –анти-ФС, анти-ФЭ, аКЛ, анти-β2-ГПИ.

(ассоциируются с тяжелым течением COVID-19) включены в глобальный счет АФС (global antiphospholipid syndrome score – GAPSS), разработанный для оценки риска рецидивов тромбоза [96]. При COVID-19 пневмонии отмечена связь между обнаружением ВА, снижением сатурации кислородом ($p=0,03$) и увеличением концентрации тропонина ($p=0,0025$) [78], что, однако, не исключает возможность «ложноположительных» результатов при определении ВА у пациентов с высоким уровнем СРБ [97]. D. Vertin и соавт. [79], исследовавшие аФЛ (аКЛ, IgG и IgM анти- β 2-ГП) у 56 пациентов с COVID-19, обнаружили достоверную корреляцию между гиперпродукцией IgG аКЛ и тяжестью заболевания ($OR=8,71$; $p=0,017$). Особый интерес представляют данные M. Xiao и соавт. [77], которые определяли аФЛ (IgG и IgM аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- β 2-ГП I, IgG анти- β 2-ГП к домену 1, анти-ФС/ПТ) у 66 пациентов с «тяжелым» COVID-19 и у 13 пациентов с «умеренным» COVID-19. В целом аФЛ (умеренно высокие/высокие титры) были обнаружены у 31 (47%) из 66 пациентов с «тяжелым» COVID-19, а у пациентов с «умеренным» COVID-19 аФЛ отсутствовали. Наиболее частым типом аФЛ были IgA-анти- β 2-ГП (28,8%), реже IgA аКЛ (25,8%) и IgG анти- β 2ГП (18,2%). IgA аКЛ в сочетании с IgA анти- β 2-ГП выявлялись у 22,7% пациентов, а IgA анти- β 2-ГП+IgA аКЛ+IgG анти- β 2-ГП – у 15,2% пациентов. Увеличение концентрации аФЛ отмечено в среднем через 35–39 дней от начала инфекции. При этом одномоментное выявление нескольких типов аФЛ достоверно коррелировало с развитием церебрального инфаркта ($p=0,023$). K.M.J. Devreese и соавт. [82] исследовали аФЛ (ВА, IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- β 2ГП, анти-ФС/ПТ) у 31 пациента с тяжелым COVID-19. У 16 пациентов были обнаружены ВА, у 2-х – 3-х типа аФЛ («тройная позитивность»), у 1 – 2 типа аФЛ («двойная позитивность»), у 1 – только аКЛ и у 3-х - ВА и IgG аКЛ. Среди 9 пациентов, у которых имели место тромботические нарушения, у 7 пациентов выявляли по крайней мере 1 тип аФЛ. В то же время аФЛ выявлялись у 16 из 22 пациентов, не имевших клинически выраженные тромботические нарушения, причем у 2-х из них была «тройная позитивность» по аФЛ. В исследовании Y Zhang и соавт. [83] аФЛ определяли у 19 пациентов с тяжелым/критическим COVID-19. В целом по группе аФЛ были обнаружены у 10 (52,6%) пациентов, включая IgA аКЛ (у 6), IgG аКЛ (у 2), IgM аКЛ (у 1), IgA анти- β 2-ГП (у 7), IgG анти- β 2-ГП (у 6). Примечательно, что у 4 из 7 пациентов, у которых одновременно определяли несколько типов аФЛ, отмечено развитие церебральных инфарктов, в то время как у аФЛ-негативных пациентов тромботические осложнения отсутствовали. L M Amezcua-Guegга и соавт. [84] обнаружили аФЛ у 12 (57%) из 21 пациента тяжелым/критическим COVID-19, в том числе IgM анти-аннексин V (19%), IgG анти-аннексин V (5%), IgG аКЛ (10%), IgM аКЛ (14%), IgG анти-ФС (10%), IgM анти-ФС (10%), IgG анти-анти- β 2-ГП (5%), у 1 (8%) пациента имела место «тройная позитивность», у 3 (25%), «двойная позитивность» по аФЛ. Обнаружение аФЛ ассоциировалось с увеличением концентрации д-димера, ферритина, СРБ и ИЛ6.

Представляет интерес изучение роли нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs) в развитии как COVID-19-коагулопатии [98], так и тромботических нарушений при СКВ и АФС [99]. Напомним, что основными компонентами NET являются гистоны, ДНК, нейтрофильные ферменты, кальпротектин и др. Процесс

формирования NETs, получивший название NETosis, индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аФЛ и другими аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ1, ИЛ8) и др. NETs участвует в развитии венозного и артериального тромбоза, тромботической окклюзии мелких сосудов за счет нескольких механизмов – активации контактного пути свертывания крови (система калликреин-кинин плазмы) посредством электростатических взаимодействий между NET-гистоном и фосфолипидами тромбоцитов, разрушения антитромбина III и ингибитора ТФ NET-нейтрофильными эластазами, индукции синтеза ИЛ1 β . При этом активация тромбоцитов и синтез ИЛ1 β приводит к усилению образования NETs. Увеличение содержания компонентов NETs (свободная ДНК, комплекс ДНК-миелопероксидаза, цитруллинированный гистон H3) в сыворотках пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания [100] и развитием тромботических нарушений [101]. С другой стороны, анти- β 2-ГП обладают способностью индуцировать NETs *in vitro*, а наличие аФЛ коррелирует с увеличением уровня компонентов NETs (миелопероксидаза и ДНК) в крови пациентов с АФС [102, 103]. В этой связи очень большой интерес представляют недавно полученные данные Y Zuo и соавт. [86], которые определяли 9 типов аФЛ (IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- β 2-ГП, IgG/IgM анти-ФС/ПТ) у 172 пациентов с COVID-19. Хотя бы один тип аФЛ был обнаружен у 52% пациентов, в том числе IgM аКЛ (23%), IgG анти-ФС/ПТ (24%), IgM анти-ФС/ПТ (18%). Высокий уровень аФЛ коррелировал с тяжелым течением COVID-19 и образованием NETs. Примечательно, что IgG, изолированные из сывороток пациентов с COVID-19, индуцировала *in vitro* нетоз нормальных нейтрофилов, а введение его мышам, приводило к развитию венозных тромбозов. Это свидетельствует о том, что COVID-19 (как и АФС) ассоциируется с синтезом «патогенных» аФЛ. Таким образом, вопрос о роли аФЛ в развитии варианта COVID-19 коагулопатии, получившей предварительное название «COVID-19-индуцированный АФС-подобный синдром» [77], остается открытым и заслуживает дальнейших исследований в направлении скрининга «атипичных» аФЛ (в первую очередь IgA изотипа), факторов риска рецидивирования тромбозов (в том числе генетических) у пациентов, перенесших эту инфекцию.

Наряду с индукцией синтеза аФЛ, предполагается, что инфекция SARS-CoV-2 может инициировать широкий спектр аутоиммунных нарушений за счет механизмов «молекулярной мимикрии» [104] или дефектов иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам у генетически предрасположенных индивидуумов [105]. Имеется определенное сходство иммунных дефектов при COVID-19 и ИВРЗ. Например, прогрессирование COVID-19 и ИВРЗ ассоциируется со снижением уровня естественных киллерных (ЕК)-клеток и СВ8+ цитотоксических Т-клеток в сочетании с увеличением экспрессии NKG2A (маркер функционального «истощения» Т-клеток) на мембране этих клеток [106–108].

По данным метаанализа [109], у пациентов с аутоиммунными заболеваниями наблюдается умеренное увеличение риска тяжелого течения COVID-19 ($OR=1,21$, 95%ДИ 0,58–2,50) [110–112] и летальности ($OR=1,31$, 95%ДИ 0,33–5,20) [113, 114]. У пациентов с COVID-19 описано развитие широкого спектра аутоиммунных заболеваний, включая идиопатическую тромбоцитопеническую

пурпуру [115], аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру [116], синдром Гийена–Барре [117, 118], аутоиммунную гемолитическую анемию [119], миоцит [120], IgA- васкулит [121], а у детей – педиатрического воспалительного мультисистемного синдрома (paediatric inflammatory multisystemic syndrome – PIMS), который получил название болезнь Кавасаки–COVID-19 [122, 123]. Имеются данные о высокой частоте обнаружения при COVID-19 антиядерного фактора (АНФ) и специфических антиядерных антител, таких как SS-B/La, Scl-70, Jo-1, CENP-B, PM-Scl [124], характерных для различных ИВРЗ, включая системную склеродермию (ССД), синдром Шегрена (СШ) и дерматомиозит (ДМ) [125]. Оказалось, что АНФ достоверно чаще выявляется у пациентов с тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в пребывании в отделении интенсивной терапии (ОИТ) ($p=0,024$) и проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p=0,031$). В других исследованиях АНФ были обнаружены у 35,6% [126] и у 50% пациентов, в том числе анти-52 kDa Ro/SSA (20%) и анти-60kDa Ro/SSA (25%) [127]. В развитии концепции о патогенетическом значении аутоиммунных нарушений при COVID-19, следует обратить внимание на то, что проявления COVID-19 пневмонии (двусторонние, периферические уплотнения и/или симптом матового стекла) относятся к числу частых рентгенологических признаков патологии легких при ИВРЗ [128, 129], а также интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП) [130, 131], для которой характерно обнаружение широкого спектра антиядерных антител.

Учитывая фундаментальную роль АПФ2 как рецептора для SARS-CoV-2, определенный интерес представляют данные об обнаружении при ССД аутоантител, распознающих АРТ1, а также рецепторы эндотелина типа IA [132–135]. По данным экспериментальных исследований эти антитела обладают способностью индуцировать развитие интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и облитерирующей васкулопатии, синтеза трансформирующего фактора роста (ТФР) β , «провоспалительных» цитокинов (ИЛ8) и реактивных кислородных радикалов. Выявление этих антител в сыворотках пациентов с ССД ассоциируется с легочной артериальной гипертензией и ишемическими дигитальными язвами. Однако в других исследованиях достоверной связи между обнаружением этих антител и клиническим фенотипом ССД не прослеживалось [135].

Проблемы фармакотерапии заболеваний, патогенетически связанных с тромбовоспалением, являются предметом интенсивных исследований. Ряд препаратов, в начале разрабатывавшихся для лечения ИВРЗ, в настоящее время «репозиционированы» для контролирования тяжелых осложнений COVID-19, в том числе потенциально связанных с тромбовоспалением [21].

Лечение антикоагулянтами является «золотым стандартом» фармакотерапии как COVID-19 коагулопатии [18, 137], так и АФС [138, 139]. Интересно, что у пациентов с COVID-19 гепарин (и низкомолекулярный гепарин) обладают не только антикоагулянтными, но и анти-воспалительными эффектами, например, за счет подавления синтеза ИЛ6 и блокаде активации комплемента [140]. Учитывая данные о массивном отложении фибрина в легких при COVID-19, привлекают внимание предварительные данные об успешном применении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у пациентов с COVID-19, осложненного ОРДС [141].

Обсуждается место 4-аминохинолиновых («антималарийных») препаратов (хлорохин и гидроксихлорохин – ГХ), иммуносупрессивные механизмы действия которых связаны с модуляцией сигнальных путей, регулирующих активацию антигенпрезентирующих клеток (дендритные клетки, моноциты, макрофаги, В-клетки) [142]. Хотя данные об «антивирусных» эффектах аминохинолиновых препаратов в отношении SARS-CoV-2 и их положительном влиянии на прогноз при COVID-19 противоречивы [143, 144], в отдельных исследованиях отмечено снижение летальности пациентов с тяжелым COVID-19, ассоциирующийся с нормализацией концентрации ИЛ6 [145], и увеличение «выживаемости» пациентов при раннем назначении терапии [146]. В связи с этим заслуживают внимания данные об «антикоагулянтном» действии ГХ на модели АФС *in vitro*: отмена активации тромбоцитов и предотвращение потери антикоагулянтных эффектов аннексина V под действием аФЛ [147, 148], нормализацией антикоагулянтных свойств ЭК [149, 150]. В клинических исследованиях продемонстрирован «антитромботические» эффекты ГХ у пациентов с первичным АФС [151] и снижение концентрации ТФ [152]. Учитывая благоприятные «плейотропные» эффекты ГХ (антитромботический, гипогликемический, гиполипидемический), приводящие к снижению риска необратимого повреждения внутренних органов [153], лечение этим препаратом показано всем пациентам СКВ [154]. Все это, вместе взятое, дает основание предположить, что при COVID-19 профилактическое применение ГХ может быть показано в первую очередь у пациентов, у которых имеются клинико-лабораторные проявления коагулопатии, аутоиммунные нарушения (особенно увеличение концентрации аФЛ) и коморбидная патология (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.) [155].

Место терапии глюкокортикоидами (ГК) при COVID-19 до конца не ясно [156, 157]. В ревматологии накоплен огромный позитивный опыт применения ГК для лечения «критических» осложнений ИВРЗ [158, 159], в том числе при катастрофическом АФС [137], что определяется чрезвычайно широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов этих препаратов [158–160], но лимитируется развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь при использовании ГК в высоких дозах и в течение длительного времени [161]. Потенциально ГК могут блокировать синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов (в том числе ИЛ-1 α/β , ИЛ6, ИЛ12, ИЛ17, ИФН- γ , ФНО α и др.) [160], увеличение концентрации которых при COVID-19 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Однако, поскольку лечение ГК при вирусных инфекциях сопровождается с нарастанием вирусной нагрузки, иммуносупрессией, приводящей к увеличению риска интеркуррентных инфекций, развитием остеонекроза, метаболических и психических расстройств и увеличением летальности, применение ГК до недавнего времени не входило в стандарты лечения ОРДС при COVID-19 [162]. В то же время имеются данные о том, что при COVID-19 назначение метилпреднизолона (1–2 мг/кг в течение 5–7 дней, в/в) приводит к снижению летальности [163, 164], потребности в ИВЛ, длительности пребывания пациентов в стационаре, нормализации концентрации маркеров воспаления (СРБ, ИЛ6) [165]. Совсем недавно были представлены предварительные данные исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), которые свидетельствуют

об эффективности терапии дексаметазоном (6 мг в день в течение 10 дней) в отношении снижения летальности (в течение 28 дней) у пациентов с COVID-19 ($n=2104$), находящихся на ИВЛ (с 40 до 28%; $p=0,0003$) или нуждающихся в кислородной терапии (с 25 до 20%; $p=0,0021$) по сравнению с контролем ($n=4321$). У пациентов, не нуждающихся в кислородной поддержке, более высокая эффективность дексаметазона, по сравнению с контролем, не отмечена ($p=0,14$) [166].

Как и при тяжелых обострениях иммуновоспалительных заболеваний, сепсисе [167] и катастрофическом АФС [168], имеются данные об эффективности при COVID-19 внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) [169–171], обладающего широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов [167]. Примечательно, что в некоторых препаратах ВИГ обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [172]. Полагают, что плазма выздоровевших больных COVID-19 оказывает позитивный эффект не только за счет содержания антивирусных нейтрализующих антител, но и вследствие иммуномодулирующих эффектов, сходных с таковыми у ВИГ [173].

Перспективное направление в лечении COVID-19 связано с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов [174, 175], компонентов системы комплемента [56] или патологическую активацию клеток иммунной системы.

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности у пациентов с COVID-19 препарата экулизумаб (Солирис, Alexion, США), представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела (мАТ), блокирующие C5a компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса [176], и нового низкомолекулярного ингибитора C3a семейства компстатинов (AMI-101) [177] у пациентов с COVID-19, осложненным ОРДС. В перспективе привлекает внимание авакопан (CCX168, авасоран), пероральный низкомолекулярный антагонист C5a-рецепторов [178], который продемонстрировал эффективность при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системных васкулитах [179]. Накапливаются материалы, свидетельствующие об эффективности экулизумаба при катастрофическом АФС [11, 180].

В спектре «провоспалительных» цитокинов, участвующих в развитии синдрома «цитокинового» шторма при COVID-19, особое значение придают ИЛ6, ингибция которого с использованием моноклональных антител позволяет существенно улучшить прогноз у пациентов [174]. Механизм действия ингибиторов ИЛ6 при COVID-19 может быть связан не только с подавлением ИЛ6-зависимого воспаления, но и гиперкоагуляции [181]. Например, в недавних экспериментальных исследованиях было показано, что блокирование ИЛ6 рецепторов с использованием мАТ ассоциируется с подавлением тромбовоспаления, индуцированного АнгII [182].

Имеются данные о высокой эффективности при COVID-19 ингибиторов другого «провоспалительного» цитокина, ИЛ1 β – анакинры (рекомбинантный антагонист ИЛ1R) [183–185], и канакинумаба (мАТ к ИЛ1 β) [186]. Примечательно, что, по данным исследования CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), лечение канакинумабом приводит

к снижению риска атеротромботических кардиоваскулярных катастроф у пациентов с ишемической болезнью сердца [187, 188], причем этот эффект в определенной степени связан с подавлением ИЛ1-зависимого синтеза ИЛ6 [189]. Совсем недавно был расшифрован новый механизм, определяющий связь между гиперкоагуляцией и воспалением, который определяется способностью тромбина расщеплять «неактивный» про-ИЛ1 α , генерируя функционально активную «провоспалительную» форму этого цитокина [190]. Все эти данные, хотя и являются предварительными, вносят определенный вклад в расшифровку механизмов развития тромбовоспаления при ИВРЗ и COVID-19. Однако, антитромботические эффекты ингибиторов цитокинов при ИВРЗ до сих пор не изучались.

Один из эффективных методов фармакотерапии ИВРЗ связан с анти-В-клеточной терапией, основанной на использовании мАТ к CD20 молекуле В-клеток (ритуксимаб – РТМ) [191]. Однако до сих пор при COVID-19 применение РТМ не обсуждалось и считалось противопоказанным из-за риска обострения вирусных инфекций. Развитие у пациентов с COVID-19 клинико-лабораторных проявлений аутоиммунной патологии позволяет гипотетически обсуждать перспективы анти-В-клеточной терапии при отдельных субтипах этого заболевания. Теоретическим обоснованием для этого могут быть данные об обнаружении при «тяжелом» COVID-19 иммунных нарушений, отражающих экстрафолликулярный путь активации В-клеток, который характеризуется гиперпродукцией провоспалительных медиаторов (ИЛ6 и ИБ-10) [192]. Примечательно, что «экстрафолликулярная» активация В-клеток играет важную роль в патогенезе СКВ, проявляется выраженной гиперпродукцией аутоантител, чаще выявляется у пациентов афроамериканской расы, для которых характерно тяжелое течение как СКВ, так и COVID-19. Имеются данные о «мягком» течении COVID-19 у пациентов с агамаглобулинемией [193], а также об эффективности РТМ при ИЗЛ у пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом [194]. В этом контексте привлекают внимание данные о развитии ИЗЛ у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию [195, 196], и эффективности РТМ при ИЗЛ, развивающемся на фоне ССД и других ИВРЗ [197].

Можно надеяться, что знания, накопленные в ревматологии в отношении механизмов тромбовоспаления и фармакотерапии при ИВРЗ на модели АФС, будут способствовать разработке персонализированной стратегии лечения COVID-19 (табл. 2). Особое значение может иметь выделение «аутоиммунного» субтипа тромбовоспаления и идентификация иммунных и генетических биомаркеров (например, гены системы комплемента и др.), которые могут быть связаны с риском развития коагулопатии и «цитокинового» шторма при COVID-19.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Таблица 2. Клинические и лабораторные нарушения и фармакотерапия COVID-19-коагулопатии на фоне синдрома «цитокинового» шторма и катастрофического АФС

Параметры	COVID-19 коагулопатия	Катастрофический АФС
Пол	Чаще мужчины	Чаще женщины
Связь с инфекцией	+++	+
Лихорадка	+++	++ (особенно на фоне инфекции)
Клинические проявления		
Поражение внутренних органов	Легкие (ОРДС): 60–70%. Сердце (миокардит): 20–30%. ЦНС (инсульт, энцефалопатия): описание случаев. Почки (ОПН): 10–30%. Кожа (различные формы ангиита кожи, включая ливедо, ангиит, пурпуру, эритематозную сыпь и др.): описание случаев	Легкие (ОРДС, легочные эмболии, альвеолярные геморрагии): 14%. Сердце (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, поражение клапанов): 6%. ЦНС (энцефалопатия, инсульт, судороги, головные боли): 20%. Почки (ОПН, инфаркт): 13%. Кожа (сетчатое ливедо, язвы голени, дигитальная гангрена, пурпура, экхимозы): 11%
Венозный тромбоз	Около 40%	>50%
Артериальный тромбоз	Около 5%	>30%
Микротромбоз	+	+
Мультиорганная недостаточность	+++	++ (7%)
Анемия	+	+ (гемолитическая анемия – 35%)
Лабораторные нарушения		
Лейкопения (преимущественно лимфопения)	++	нд
Тромбоцитопения	+	+ 46% (часто в сочетании с ДВС)
Повышение лактатдегидрогеназы	+	+
Повышение печеночных ферментов	++	++
Гипертриглицеридемия	+	нд
Увеличение СОЭ и СРБ	+++	++
Удлинение время свертывания крови	+	+
Увеличение ферритина (>300 нг/мл)	+++ (300–5000 нг/мл)	+++ (300–5000 нг/мл)
Увеличение Д-димера	++	++
Увеличение фибриногена	+	+/-
Увеличение фактора фон Виллебранда	+	+
Антядерные антитела	+	+ (66%)
Антифосфолипидные антитела	+	+++ (100%)
Увеличение уровня провоспалительных цитокинов	ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, Г-КСФ, ИБ-10, МХБ1, МВБ1α, хемокины (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.).	ИЛ6, ИЛ1β, ФНОα, ИБ-10 (пациенты с первичным АФС)
Активация комплемента	++	++
Нетоз	++	++
Эффективность терапии		
Прямые ангикоагулянты	++	+++
Глюкокортикоиды	++	+
4-аминохинолиновые препараты	+	+
Внутривенный иммуноглобулин	+	+
Ингибиторы ИЛ6	+	нд
Ингибиторы ИЛ1	+	нд
Ингибиторы ГМ-КСФ	+	нд
Ингибиторы комплемента	+	+
Плазмаферез	+	+
	(предварительные результаты [198])	

Примечание: ИЛ – интерлейкина; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИБ-10 – ИФНγ-индуцируемый белок 10; МХБ 1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; МВБ1α – макрофагальный воспалительный белок 1α; нд – нет данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, et al. Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol.* 2012; 84(10):1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354
- 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
- Karbach S, Lagrange J, Wenzel P. Thromboinflammation and Vascular Dysfunction. *Hamostaseologie.* 2019; 39(2):180-187. doi: 10.1055/s-0038-1676130
- Palankar R, Greinacher A. Challenging the concept of immuno-thrombosis. *Blood.* 2019; 133(6):508-509. doi: 10.1182/blood-2018-11-886267
- Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration.* 2017; 93(3):212-225. doi: 10.1159/000453002
- Becatti M, Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, et al. Behçet's syndrome as a tool to dissect the mechanisms of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol.* 2019; 195(3): 322–333. doi: 10.1111/cei.13243
- Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's Syndrome as a Model of Thrombo-Inflammation: The Role of Neutrophils. *Front Immunol.* 2019; 10:1085. doi:10.3389/fimmu.2019.01085
- Tamaki H, Khasnis A. Venous thromboembolism in systemic autoimmune diseases: A narrative review with emphasis on primary systemic vasculitides. *Vasc Med.* 2015; 20(4):369-76. doi: 10.1177/1358863X15573838
- Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J.* 2015;13:15. Published 2015 Apr 16. doi:10.1186/s12959-015-0047-z
- Claudel SE, Tucker BM, Kleven DT, Pirkle JL Jr, Murea M. Narrative Review of Hypercoagulability in Small-Vessel Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):586-599. Published 2020 Jan 13. doi:10.1016/j.ekir.2019.12.018
- Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив.* 2020;92(5):4-14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskiy Arkhiv= Therapeutic archive.* 2020;92(5):4-14]. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
- Masias C, Vasu S, Cataland SR. None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS. *Blood.* 2017; 129(21):2857-2863. doi: 10.1182/blood-2016-11-743104
- Libby L, Loscalzo J, Ridker P, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(17): 2071–2081. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043
- Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatric Respiratory Reviews (IF 2.615):* 2020-06-11. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.004
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun 11: 102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(2):123-132 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(2):123-132. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- 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
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-1561. doi:10.1111/jth.14849
- Du F, Liu B, Zhang S. COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-17. doi:10.1007/s11239-020-02224-2
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020 May 7 doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
- Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;1-9. doi:10.1038/s41584-020-0474-5
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22:95–97
- Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020 May 26. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458
- Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May 15: 1–14. doi: 10.1007/s11239-020-02134-
- Joly RS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020 May 15 : 1–4. doi: 10.1007/s00134-020-06088-1
- Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 May 22:10.1002/jmv.26050. doi: 10.1002/jmv.26050
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844–847. doi: 10.1111/jth.14768
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-1120. doi:10.1515/cclm-2020-0188
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
- Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed [published correction appears in *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun 4]. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7):389-391. doi:10.1038/s41577-020-0343-0
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8):e575-e582. doi:10.1016/S2352-3026(20)30216-7
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6):e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0

37. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020; 130(5):2202-2205. doi:10.1172/JCI137647
38. Henderson LA, Canna SW, Schuler G, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(7):1059-1063. doi:10.1002/art.41285
39. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-474. doi:10.1126/science.abb8925
40. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum.* 2017; 69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
41. England JT, Abdulla A, Biggs CM, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes [published online ahead of print, 2020 May 15]. *Blood Rev.* 2020;100707. doi:10.1016/j.blre.2020.100707
42. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020;52(6):910-941. doi:10.1016/j.immuni.2020.05.002
43. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013; 11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
44. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome?. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102573. doi:10.1016/j.autrev.2020.102573
45. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1044-1049. doi:10.1111/bjh.16749
46. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
47. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126(10):1456-1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
48. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Apr 23;S0163-4453(20)30234-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
49. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, et al. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5: 84. doi: 10.1038/s41392-020-0191-1
50. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-599 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic disease: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-599. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
51. Савушкина НМ, Галушко ЕА, Демидова НВ, Гордеев АВ. Ангиотензины и ревматоидный артрит. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(6):753-759 [Savushkina N.M., Galushko EA, Demidova NV, Gordeev AV. Angiotensins and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(6):753-759. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-753-759
52. Ranjbar R, Shafiee M, Hesari A, et al. The potential therapeutic use of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *J Cell Physiol.* 2019; 234(3):2277-2295. doi: 10.1002/jcp.27205
53. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020;98(2):314-322. doi:10.1016/j.kint.2020.05.013
54. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19-Related Systemic Thrombosis?. *Circulation.* 2020;141(22):1739-1741. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
55. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest.* 2020;130(8):3950-3953. doi:10.1172/JCI140183
56. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, et al. Complement as a target in COVID-19? [published correction appears in *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):448]. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):343-344. doi:10.1038/s41577-020-0320-7
57. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev.* 2017; 31(4): 213-223. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003
58. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation—an overview. *Semin Immunopathol.* 2018; 40(1): 49-64. doi: 10.1007/s00281-017-0663-8
59. Gao T, Hu M, Zhang X, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv.* 2020.03.29.20041962. doi: 10.1101/2020.03.29.20041962
60. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
61. Giani M, Seminati D, Lucchini A, Foti G, Pagni F. Exuberant Plasmocytosis in Bronchoalveolar Lavage Specimen of the First Patient Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):e65-e66. doi:10.1016/j.jtho.2020.03.008
62. Oku K, Nakamura H, Kono M, et al. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(10):1001-1004. doi:10.1016/j.autrev.2016.07.020
63. 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
64. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019; 26(5):376-386. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.012
65. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 424 с. [Nasonov EL. Antifosfolipidnyi sindrom (Antiphospholipid syndrome). Moscow: Litterra; 2004. 424 p. (In Russ.)]
66. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378(21):2010-2021. doi: 10.1056/NEJMra1705454.
67. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(6):330-339. doi:10.1038/nrrheum.2011.52
68. Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Gomez-Puerta JA, Pons-Estel G, Cervera R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome potential role of microangiopathic hemolytic anemia in disease relapses. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(4):417-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.005
69. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;92:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007
70. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2019;135(4):239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863
71. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
72. Hossri S, Shadi M, Hamarsha Z, Schneider R, El-Sayegh D. Clinically significant anticardiolipin antibodies associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 29]. *J Crit Care.* 2020;59:32-34. doi:10.1016/j.jccr.2020.05.017

73. Sung J, Anjum S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Associated With Antiphospholipid Antibodies and Four-Extremity Deep Vein thrombosis in a Previously Healthy Female. *Cureus*. 2020;12(6):e8408. Published 2020 Jun 2. doi:10.7759/cureus.8408
74. Sieiro Santos C, Nogal Arias C, Moriano Morales C, Ballesteros Pomar M, Diez Alvarez E, Perez Sandoval T. Antiphospholipid antibodies in patient with acute lower member ischemia and pulmonary thromboembolism as a result of infection by SARS-CoV2. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2105-2106. doi:10.1007/s10067-020-05194-1
75. Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):889-891. doi:10.1136/jnnp-2020-323586
76. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014
77. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Brief Report: Anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41425. doi:10.1002/art.41425
78. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2064-2065. doi:10.1111/jth.14867
79. Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity [published online ahead of print, 2020 Jun 21]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41409. doi:10.1002/art.41409
80. Previtali G, Seghezzi M, Moiola V, et al. The pathogenesis of thromboembolic disease in COVID-19 patients: could be catastrophic antiphospholipid syndrom? medRxiv 2020.04.30.20086397. doi: 10.1101/2020.04.30.20086397
81. Connell NT, Battinelli EM, Connors JM. Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies [published online ahead of print, 2020 May 7]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14893. doi:10.1111/jth.14893
82. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation?. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14994. doi:10.1111/jth.14994
83. Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 1-7. doi:10.1007/s11239-020-02182-9
84. Amezcua-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, et al. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann Rheum Dis*. 2020; doi:10.1136/annrheumdis-2020-218100
85. Pineton de Chambrun M, Frere C, Miyara M, et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med*. 2020;10.1111/joim.13126. doi:10.1111/joim.13126
86. Zuo Yu, Estes SK, Gandhi AA, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. medRxiv 2020.06.15.20131607; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20131607
87. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):62. doi:10.1007/s11926-018-0773-x
88. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(4):572-583. doi:10.1177/0961203317731532
89. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, et al. 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
90. Tsigvoulis G, Palaiodimos L, Katsanos AH, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13. doi:10.1177/1756286420932036
91. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106024. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106024
92. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018
93. Llamas-Velasco M, Muñoz-Hernández P, Lázaro-González J, et al. Thrombotic occlusive vasculopathy in a skin biopsy from a livedoid lesion of a patient with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Br J Dermatol*. 2020;10.1111/bjd.19222. doi:10.1111/bjd.19222
94. Liu T, Gu J, Wan L, et al. “Non-criteria” antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):33. doi:10.1186/s13075-020-2131-4
95. Mekinian A, Bourrienne MC, Carbillon L, et al. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):232–237. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.006
96. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus*. 2014; 23(12):1269–1272. doi: 10.1177/0961203314561284
97. Schouwers SME, Delanghe JR, Devreese KMJ. Lupus Anticoagulant (LAC) Testing in Patients With Inflammatory Status: Does C-reactive Protein Interfere With LAC Test Results? *Thromb Res* 2010;125(1):102-4. doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.001
98. 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. doi: 10.1084/jem.20200652
99. Bravo-Barrera J, Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C. Neutrophil Extracellular Traps, Antiphospholipid Antibodies and Treatment. *Antibodies (Basel)*. 2017; 6: 4. doi: 10.3390/antib6010004
100. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. Published 2020 Jun 4. doi:10.1172/jci.insight.138999
101. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. medRxiv 2020.04. doi: 10.1101/2020.04.30.20086736
102. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, 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
103. Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, et al. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655-667. doi:10.1002/art.39938
104. 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
105. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019; 11(8):762. doi:10.3390/v11080762
106. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17(5):533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
107. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541-543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
108. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis*. 2012; 189096. doi: 10.1155/2012/189096
109. Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A

- systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(3):e93-e95. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.065
110. Wei YY, Wang RR, Zhang DW, et al. Risk factors for severe COVID-19: Evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China. *J Infect.* 2020;81(1):e89-e92. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.010
 111. Du RH, Liu LM, Yin W, et al. Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):839-846. doi:10.1513/AnnalsATS.202003-225OC
 112. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL. Characterization and Clinical Course of 1000 Patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. medRxiv. 2020;2020.04.20.20072116
 113. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ.* 2020;368:m1091. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1091
 114. Wang L, He W, Yu X. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;80(6):639-645. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
 115. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N. Engl. J Med.* 2020, 382, e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472
 116. Albiol N, Awol R, Martino R. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic putpura (TTP) associated with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020, 28 May, <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04097-0>
 117. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-2576. doi:10.1056/NEJMc2009191
 118. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e781. doi: 10.1212/NXI.0000000000000781
 119. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020;190(1):29-31. doi:10.1111/bjh.16794
 120. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217573.
 121. Allez M, Denis B, Bouazziz J-D, et al. Covid-19 related IgA vasculitis. *Arthritis Rheum* 2020. doi:10.1002/ART.41428
 122. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):453-454. doi:10.1038/s41577-020-0367-5
 123. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(8):413-414. doi:10.1038/s41584-020-0448-7
 124. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, et al. COVID-19-induced acute respiratory failure: an exacerbation of organ-specific autoimmunity? medRxiv 2020.04.27.20077180; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20077180>
 125. Didier K, Bolko L, Giusti D, et al. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front Immunol.* 2018;9:541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541
 126. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2095-2097. doi:10.1007/s10067-020-05180-7
 127. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020;10.1111/cts.12805. doi:10.1111/cts.12805
 128. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, et al. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(1):69-82. doi: 10.1080/1744666X.2018.1411190
 129. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(2):309-325. doi:10.1016/j.mayocp.2018.09.002
 130. Акулкина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Янакаева АШ, Моисеев СВ. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;18 (27):5-10 [Akulkina LA, Brovko MY, Sholomova VI, Yanakayeva AS, Moiseev SV. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAP): a multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*=Clinical Pharmacology and Therapy Journal. 2018;18 (27):5-10 (in Russ)]
 131. Graney BA, Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *Ann Am Thorac Soc.* 2019; 16(5): 525–533. doi: 10.1513/AnnalsATS.201808-565CME.
 132. Riemekasten G, Cabral-Marques O. Antibodies against angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and endothelin receptor type A (ETAR) in systemic sclerosis (SSc)-response. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(9):935. doi: 10.1016/j.autrev.2016.04.004
 133. Becker MO, Kill A, Kutsche M, et al. Vascular Receptor Autoantibodies in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis. *Amer J Resp Crit Care Med* 2014; 190(7), 808–817. 10.1164/rccm.201403-0442OC
 134. Avouac J, Riemekasten G, Meune C, et al. Autoantibodies against Endothelin 1 Type A Receptor Are Strong Predictors of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *J Rheum* 2014; 42(10), 1801–1807. doi: 10.3899/jrheum.150061
 135. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(1), R29. doi: 10.1186/ar4457
 136. İlgen U, Yayla ME, Düzgün N. Anti-angiotensin II type 1 receptor autoantibodies (AT1R-AAs) in patients with systemic sclerosis: lack of association with disease manifestations. *Rheumatol Int.* 2017; 37(4):593-598. doi: 10.1007/s00296-016-3639-4
 137. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
 138. Unlu O, Erkan D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Candidate Therapies for a Potentially Lethal Disease. *Annu Rev Med.* 2017;68:287-296. doi: 10.1146/annurev-med-042915-102529
 139. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open.* 2019;5(1):e000924. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000924
 140. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. medRxiv. 2020.03.28.20046144; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>
 141. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1752-1755. doi:10.1111/jth.14828
 142. Schrezenmeier E, Dörner 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
 143. Meyerowitz EA, Vannier AGL, Friesen MGN, et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB J.* 2020; 34(5):6027-6037. doi: 10.1096/fj.202000919
 144. Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(7):776-785. doi: 10.1002/jmv.25898

145. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci.* 2020 May 15;1-7. doi: 10.1007/s11427-020-1732-2
146. Membrillo de Novales FJ, Ramírez-Olivencia G, Estébanez M, Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. 2020, 2020050057. doi: 10.20944/preprints202005.0057.v1
147. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN, Ghara AE. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 518–522
148. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood.* 2010; 115: 2292–2299. doi: 10.1182/blood-2009-04-213520
149. Urbanski G, Caillon A, Poli C, et al. Hydroxychloroquine partially prevents endothelial dysfunction induced by anti-beta-2-GPI antibodies in an in vivo mouse model of antiphospholipid syndrome. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0206814. doi: 10.1371/journal.pone.0206814
150. Miranda S, Billoir P, Damian L, et al. Hydroxychloroquine reverses the prothrombotic state in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2019; 14(3): e0212614. doi: 10.1371/journal.pone.0212614
151. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11: 1927–1929. doi: 10.1111/jth.12363
152. Schreiber K, Breen K, Parmar K, Rand JH, Wu XX, 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
153. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
154. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
155. 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 May 13;10.1111/1753-0407.13053. doi: 10.1111/1753-0407.13053
156. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395:473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
157. Veronese N, Demurtas J, Yang L, et al. Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2020 Apr 24;7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170
158. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids—all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol.* 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744
159. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):133-144. doi:10.1038/s41584-020-0371-y
160. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(4):233-247. doi: 10.1038/nri.2017.1
161. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457-65. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
162. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus [nCoV] infection is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\[n-cov\]-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-[n-cov]-infection-is-suspected) (accessed 09.02.2020)
163. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(7):1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
164. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1):18. doi:10.1038/s41392-020-0127-9
165. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1):57. doi: 10.1038/s41392-020-0158-2
166. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020; 10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
167. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139:S1-46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
168. Tenti S, Chelieschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(3):226-35. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009
169. Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIg) be beneficial?. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102559. doi:10.1016/j.autrev.2020.102559
170. Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81(2):318-356. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.044
171. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(3):ofaa102. doi:10.1093/ofid/ofaa102
172. Diez J-M, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens. *bioRxiv.* 2020 Apr 07:029017. doi: 10.1101/2020.04.07.029017
173. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(7):102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
174. Насонов ЕЛ. Иммунофармакология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология* 2020;58(3):245-261. [Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease (COVID-19): focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*= *Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(3):245-261. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2020-245-261
175. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience.* 2020; 14:1022. Published 2020 Mar 27. doi:10.3332/ecancer.2020.1022
176. Diurno F, Numis FG, Porta G, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(7):4040-7. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875
177. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol.* 2020; 215:108450. doi:10.1016/j.clim.2020.108450
178. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on

- preclinical evaluation and randomized Phase 1 clinical study. *PLoS One*. 2016; 11:e0164646. doi: 10.1371/journal.pone.0164646
179. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(9):2756-67. doi: 10.1681/ASN.2016111179
180. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49(1):74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
181. Levi M. Tocilizumab for severe COVID-19: A promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med*. 2020; 76: 21–22. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.018
182. Senchenkova EY, Russell J, Yildirim A, Granger DN, Gavins FN. A novel role of T cells and IL-6 in angiotensin-II induced microvascular dysfunction. *Hypertension* 2020; 73(4):829-838. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286
183. 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-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
184. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(1):117-123.e1. doi:10.1016/j.chom.2020.05.007
185. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 10.1002/art.41422. doi:10.1002/art.41422
186. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(8):e452-e454. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
187. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
188. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(5):465-473 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(5):465-473. (In Russ.)] doi:10.14412/1995-4484-2017-465-473
189. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39(38):3499-3507. doi: 10.1093/eurheartj/ehy310
190. Burzynski LC, Humphry M, Pyriou K, et al. The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1α by Thrombin. *Immunity*. 2019; 50(4):1033-1042.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.003
191. 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, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57:1-40. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40.
192. Woodruff M, Ramonell R, Cashman K, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv* 2020.04.29.20083717. doi: 10.1101/2020.04.29.20083717
193. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1):211-213.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.013
194. Pecoraro A, Crescenzi L, Galdiero MR, et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *Clin Mol Allergy*. 2019; 17:9. doi:10.1186/s12948-019-0113-3
195. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8):807-815. doi:10.1016/S2213-2600(20)30225-3
196. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8):750-752. doi:10.1016/S2213-2600(20)30222-8
197. Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM, et al. Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(7):2001-2009. doi: 10.1007/s10067-019-04557-7
198. Turgutkaya A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z. Application of plasmapheresis for Covid-19 patients [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *Ther Apher Dial*. 2020;10.1111/1744-9987.13536. doi:10.1111/1744-9987.13536

Насонов ЕЛ. <https://orcid.org/000-002-1598-8360>

Бекетова ТВ. <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Решетняк ТМ. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Лиля АМ. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Ананьева ЛП. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Соловьев СК. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>