

УДК: 616.72-002.77.578.834.1

## ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНЫМИ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ФОНЕ COVID-19

Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш

Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент.

## ANTI-RHEUMATIC THERAPY FOR PATIENTS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES DUE TO COVID-19

Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh.

Tashkent Medical Academy, Tashkent.

## COVID-19 FONIDA TIZIMLI AUTOIMMUN KASALLIKLARNI ANTIREVMATIK TERAPIYASINI O'ZIGA XOSLIGI.

Tuxtaeva N.X., Karimov M.Sh.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent.

**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, болезнмодифицирующий противоревматический препарат, интерлейкин, фактор некроза опухоли, глюкокортикостероиды.

**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.

**Xulosa.** *Revmatik kasalliklar (RK) bilan og'riq bemorlarda yangi COVID-19 koronavirus infeksiyasi uchun antirevmatik terapiyadan potentsial foydalanishning asosiy patofiziologik mexanizmlarini tavsiflaydi va tizimli otoimmün kasalliklari bo'lgan bemorlarda COVID-19 xavfi va natijalari bo'yicha joriy ma'lumotlarni umumlashtiradi. Bugungi kunga kelib, yangi koronavirus infeksiyasi fonida RD bilan og'riq bemorlarda revmatik dorilarni qo'llash bo'yicha katta randomizatsiyalangan sinovlar o'tkazilmagan. Bundan tashqari, kasallikni o'zgartiruvchi har qanday antirevmatik dori (odatda sintetik, biologik yoki maqsadli sintetik) og'ir COVID-19 rivojlanishining oldini olishi mumkinligi haqida ishonchli dalillar yo'q. Shu bilan birga, RD bilan og'riq bemorlarda yangi koronavirus infeksiyasining og'ir kursini rivojlanishida birga keladigan patologiya (arterial gipertenziya, semizlik, yurak-qon tomir kasalliklari, diabetes mellitus) va xavf omillari (chekish) muhimligi ko'rsatildi. Maqolada yuqumli jarayonning bosqichiga qarab, RD bilan og'riq bemorlarda antirevmatik dorilar bilan davolanishni boshlash va davom ettirishning mumkin bo'lgan variantlari keltirilgan.*

**Kalit so'zlar:** COVID-19, revmatik og'riq, asosiy antirevmatik dori, interleykin, o'sma nekrozi omili, glikokortikosteroid.

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

Ревматические заболевания занимают значительное место в структуре общей заболеваемости населения во всех странах мира, в т. ч. и в Узбекистане. С каждым годом растёт число новых случаев воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, в т. ч. системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [1, 2].

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 [3].

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 статистикой классов болезней, а доля инвалидности в связи с РЗ в структуре общей инвалидности составляет около 10% [19]. 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, началас в декабре 2019 г. в провинции Хубэй Китайской Народной Республики, а 30 января 2020 г. Чрезвычайный комитет ВОЗ объявил глобальную чрезвычайную ситуatsию в области здравоохранения [19].

Коронавирусы — это положительные одноцепочечные крупные оболочечные РНК-содержащие вирусы, которые впервые были описаны в 1966 г. Tyrell и Wunoe как возбудители острых респираторных инфекций [44]. Различают четыре субсемейства коронавирусов: алфа-, бета-, гамма- и делта-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 активatsии и цитокиновому ответу преимущественно в альвеолярных структурах легких [14].

Ключевая рол 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 взаимоперекрываются. Универсалност цитокиновой сети состоит в том, что болшинство 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 ест свой рецептор. Для некоторых из них имеются высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы. При инфекционных заболеваниях каждый возбудител имеет паттерны патогенности, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторными образованиями (Toll-like-рецепторы) на иммунокомпетентных клетках, активируют экспрессию генов цитокинов, после чего немедленно начинается процесс выработки клетками этих медиаторов. Так, наиболее выраженными системными эффектами обладают IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Системное воздействие на организм повышенных концентрatsий TNF- $\alpha$ , IL-1 (синтез которого индуцируется TNF- $\alpha$ ) и IL-6 проявляется такими симптомами, как лихорадка, сонливост, повышение порога болевой чувствительности. TNF- $\alpha$  в высоких концентрatsиях 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 $\beta$  стимулирует в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора, который повышает продукцию гипофизом адренокортикотропного гормона, а тот в свою очередь инициирует выброс из клеток коры надпочечников в кров глюкокортикоидных гормонов, что в конечном итоге приводит к ингибированию экспрессии в клетках генов интерлейкинов. Также



кортикостероиды способны приводит к изменению баланса между Th1- и Th2-субпопуляциями в сторону преобладания Th2-клеток, что способствует более выраженному гуморальному ответу [32].

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 [30]. Лимфоцитопения является характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 [31]. COVID-19 характеризуется высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов: IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , 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 [34].

«Цитокиновый шторм» вызывает развитие острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности при тяжелом течении SARS-CoV-2-инфекции, что приводит к летальному исходу [25,33,34]. При тяжелом течении COVID-19 имеет место гиперпродукция таких цитокинов, как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ . Выявлена взаимосвязь между высоким уровнем IL-6 в сыворотке и риском летального исхода заболевания [33]. Развитие SARS-CoV-2-инфекции сопровождается чрезмерной активацией клеточного иммунитета, о чем свидетельствует повышение представительства клеток, экспрессирующих HLA-DR и CD38 [17], на фоне достоверного снижения популяции CD4<sup>+</sup> Т-клеток и NK-клеток в периферической крови больных. Высказывается предположение, что именно снижение содержания CD4<sup>+</sup> Т-клеток является характерным признаком COVID-19 [19,26]. Уровень цитотоксических CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клеток увеличивается начиная с 7-х суток и уменьшается только через 3 нед. после начала заболевания. Цитотоксические CD8<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клеток к 7–9-м суткам заболевания способствует саногенезу при COVID-19 [14].

Пациенты с COVID-19 имеют высокое содержание провоспалительных Th17-клеток. Чрезмерная активация Th17-клеток и чрезвычайно высокий уровень цитотоксичности CD8<sup>+</sup> Т-клеток лежат в основе тяжести иммунного повреждения тканей. У пациентов с COVID-19 происходит истощение пула T<sub>reg</sub>-клеток, что приводит к развитию чрезмерной активации процессов воспаления и замедлению разрешения воспалительного процесса [19].

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. Использование терминов «COVID-19», «ревматические заболевания», «глюкокортикоиды», «болезнь модифицирующие противоревматические препараты» 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, 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 полнотекстовых 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 болезнь модифицирующие противоревматические препараты (csDMARDs) — 48%, биологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты (bDMARDs) - 29%, таргетные болезнь модифицирующие противоревматические препараты (tsDMARDs) — 4% и глюкокортикоиды (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 [36].

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. [24], 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%,  $p=0,92$ ).

D'Silva K.M. 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, хотя 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 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . 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 [14]. 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- $\alpha$  и IL-6 и меньшего количества адипонектина [7]. Кроме того, ранее сообщалось об обратной корреляции между циркулирующими уровнями TNF- $\alpha$  и адипонектина у пациентов с ожирением и диабетом [23], предполагая, что TNF- $\alpha$  и, вероятно, IL-6 среди других цитокинов оказывают супрессивное действие на продукцию адипоцитами адипонектина [27].

Таким образом, ингибирование данных цитокинов при лечении РЗ препятствует развитию нестабильности атеросклеротической бляшки, подавляет избыточную продукцию TNF- $\alpha$  и IL-6 при ожирении и, соответственно, способствует более благоприятному исходу новой коронавирусной инфекции. Иммуные 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 [13,36].

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 [8,10]. 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 [12]. Выработка антинуклеарных антител характерна для ряда аутоиммунных заболеваний [16], однако эти антитела могут вырабатываться и при острых заболеваниях различной этиологии, включая инфекционные [6,9].

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 [35].

**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, сходство 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 эндоцитоза вируса в альвеолярные эпителиальные клетки легких) [11,39]. Фаза воспалительного ответа (при новой коронавирусной инфекции) запускается лишь к концу 1-й недели заболевания с последующим развитием гипервоспалительной реакции к концу 2-й недели. Вероятнее всего, применяют 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:

- Возможности COVID-19 индуцировать развитие РЗ;
- Влияния COVID-19 на течение РЗ у пациентов, получающих ГИБТ;
- Возможности продолжения терапии ГИБП у пациентов с СЗСТ на фоне COVID-19 и в постковидном периоде.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

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 мултиморбидности 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. Козлов В.К. Цитокилотерапия: патогенетическая направленность и клиническая эффективность при инфекционных заболеваниях: руководство для врачей. СПб.: АлтерЭго; 2010. [Kozlov V.K. Cytokine therapy: pathogenetic focus and clinical efficacy in infectious diseases: a guide for physicians. SPb.: AlterEgo; 2010 (in Russ.)].
4. 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.
5. Azadaeva K. E., Karimov M. Sh., Tukhtaeva N. Kh. Dyslipidemia in combination with dysbiosis of the gastroduodenal zone in patients with reactive arthritis / repository.tma.uz / 2022.
6. 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.





7. Cossarizza A., De Biasi S., Guaraldi G. et al. Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). SARSCoV-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.
8. 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.
9. Fasshauer M., Kralisch S., Klier M. et al. Interleukin-6 is a positive regulator of tumor necrosis factor alpha-induced adipose-related protein in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 2004; 560:153–157. DOI: 10.1016/S0014-5793 (04) 00096-1.
10. 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.
11. 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.
12. Gavrila 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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-alpha expression. *Diabetes*. 2003;52:1779–1785.
17. Khasanova G.Kh. Best Practices in the Dietotherapy of Hypertension. Научный электронный журнал «Академическая публицистика», № 12-2/2022 / <https://aeterna-ufa.ru/sbornik/AP-2022-12-2.pdf>.
18. Khasanova G.Kh., Tukhtayeva N.Kh.. Effect of Diet Therapy and Nutriceutic Support in Metabolic Syndrome in Women of Fertile Age. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*. Feb 7, 2023, 11(2) / <https://giirj.com/index.php/giirj/article/view/4763>.
19. 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.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Tan E.M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989;44:93–151.
29. Tukhtaeva N. Kh., Karimov M. Sh., Sibirkina M. V., Khabibullo T. Features of *Helicobacter Pylori* Genes in Nsaid Gastropathy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *湖南大学学报 (自然科学版)* 48 (10). 2021.
30. Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh., Khasanova G.Kh. Changes in the Pharmacokinetics of Diclofenac in Rheumatological Patients Taking Complex Treatment. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research.* 2022, 12(7), 05.
31. Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh., Sibirkina M.V. Genotypical Features of *Helicobacter Pylori* in the Formation of Nsaid Gastropathies in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Eurasian Medical Research Periodical* 8. 2022, 94-97.
32. Tukhtayeva N.Kh., Karimov M.Sh., Khasanova G.Kh. The degree of damage to the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis on the background of basic and anti-inflammatory therapy. *ScienceAsia* 49 (2023). 2 Feb 2023 / doi:10.2307/scienceasia155-158.2023.SA156 / <https://www.scopus.com/sourceid/4000151817>.
33. 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.
34. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020;25(3):278–280. DOI: 10.1111/tmi.13383.
35. 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.



36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

