

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Е. А. Сущук, И. Ю. Колесникова, И. В. Ивахненко, Л. Л. Куличенко, С. И. Краюшкин

Кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи ВолгГМУ

Ревматические заболевания (РЗ) обычно протекают как хронические и относительно медленно прогрессирующие. Тем не менее частыми ситуациями являются обострения с быстрой динамикой симптомов, которые могут потребовать неотложного вмешательства, вплоть до госпитализации в отделение интен-

сивной терапии (ОРИТ). Еще одной возможной причиной ургентных ситуаций являются различные осложнения. На фоне широкого использования иммуносупрессивных препаратов частой проблемой у пациентов с РЗ остаются инфекции. Наиболее часто встречающиеся неотложные ситуации перечислены в таблице 1 [1–4].

Таблица 1

Неотложные состояния при системных ревматических заболеваниях

Нозологическая форма	Возможные острые состояния
РА (ревматоидный артрит)	Атлантоаксиальный вывих
	Перфорация роговой оболочки глаза
	Васкулит
СКВ (системная красная волчанка)	Судороги, психоз, энцефалопатия
	Перикардит, миокардит, эндокардит
	Пневмонит, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС)
	Острый (быстро прогрессирующий) гломерулонефрит
	Гипертонический криз
	Острый панкреатит (панкреонекроз)
	Полисерозит
АФС (антифосфолипидный синдром)	Инфекции / сепсис
	Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)
	Острый инфаркт миокарда
	Тромбоэмболия (ветвей) легочной артерии и инфаркт легкого
	Тромбоз почечных сосудов
	Ишемия плаценты, спонтанный выкидыш
Системная склеродермия (ССД) и смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ, синдром Шарпа)	Катастрофический АФС
	«Склеродермическая почка»
	Правожелудочковая сердечная недостаточность
Дерматомиозит / полимиозит (ДМ–ПМ)	Ишемия пальцев
	Острое повреждение легких, дыхательная недостаточность (ДН)
Системные васкулиты (СВ)	Перфорация кишечника
	Легочно-почечный синдром
	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит и острая почечная недостаточность
	Острое повреждение легких, ДН
	Острый панкреатит (панкреонекроз)
	Энцефалопатия
	Артериальные и венозные тромбозы
Инфекции и проявления с ними связанные	Некрозы тканей
	Реактивный артрит
	Септический артрит
	Септический спондилит
	Пиогенный миозит

РЗ встречаются в популяции относительно нечасто, тем не менее, до 25 % обращений таких пациентов за медицинской помощью могут заканчиваться госпитализацией [1, 3, 5]. До трети госпитализированных пациентов с РЗ могут нуждаться в интенсивной терапии [2, 3]. В некоторых публикациях до 20 % от общего числа госпитализированных в ОРИТ с диагнозами РЗ этот диагноз выставлялся впервые, то есть дебют РЗ с ургентного состояния является весьма частым [1–3]. Пациенты с РА, СКВ и ССД составляют более 75 % контингента ревматических пациентов, госпитализированных в ОРИТ [3]. Более 50 % всех госпитализаций являются следствием инфекций, от 25 до 35 % вследствие обострения РЗ [1]. У значительной части пациентов может иметь место острое заболевание, не связанное с ревматической патологией [2].

В наиболее масштабном исследовании более 2 700 пациентов с воспалительными РЗ было показано, что 21,3 % требовалась неотложная терапия [2]. Самой частой нозологией, требовавшей такой терапии, оказался РА. Обострение РЗ было причиной обращения за неотложной помощью у 54,8 % пациентов. При этом в 14 % случаев диагноз РЗ установлен впервые, в 12 % причиной обращения были осложнения лекарственной терапии. Очень часто (в 44 % случаев) у пациентов, требовавших неотложной терапии, имели место сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (49 %), сахарный диабет (10 %), ишемическая болезнь сердца (9 %), ХОБЛ и астма (7,5 %). Среди всех пациентов с РЗ, обратившихся за неотложной терапией, госпитализация потребовалась 36 %, причем госпитализация в ОРИТ – 3,6 % пациентов. Самым частым симптомом при обращении были лихорадка (26 %), жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата (22 %), боль в животе (15 %) и жалобы со стороны органов дыхания (12 %). Среди госпитализированных в ОРИТ самыми частыми были проблемы со стороны дыхательной системы (76 %) [2].

Следует отметить, что в категорию неотложных состояний попадают как ургентные ситуации, при которых жизнь пациента находится под угрозой, если не будут предприняты немедленные лечебные мероприятия в течение ближайших минут или часов, так и менее острые

ситуации, требующие скорого проведения лечебных мероприятий, но не несущие непосредственной угрозы жизни пациента [1, 3, 6–8]. Большинство неотложных ситуаций в ревматологии не являются непосредственно угрожающими жизни пациента. В категорию истинно ургентных проблем, при которых смертность составляет около 50 %, следует отнести катастрофический АФС (КАФС), легочно-почечный синдром, синдром активации макрофагов (МАС), склеродермический почечный криз [1]. Во многих случаях неотложные состояния при РЗ сопровождаются лихорадкой [5]. Это не удивительно, поскольку основные эндогенные пирогены, такие как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухолей-альфа (ФНОα) являются и ключевыми медиаторами патогенеза системных воспалительных РЗ [5].

Наиболее известным неотложным жизнеугрожающим состоянием при ССД является почечный криз («склеродермическая почка»). Тяжелый почечный криз при ССД встречается у 8–10 % пациентов с ограниченной и у 10–20 % пациентов с генерализованной формой болезни [1, 3]. Как правило, почечный криз развивается в первые 5 лет после дебюта заболевания. Патогенетически почечный криз представляет собой форму тромботической микроангиопатии почек и во многом схож с АФС [9] или тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Гистологически наблюдается пролиферация и утолщение интимы почечных артериол, вплоть до полной облитерации сосудов. Основными клиническими проявлениями являются ОПП без предшествующих симптомов, внезапное начало выраженной артериальной гипертензии, которое может сопровождаться осложненным гипертоническим кризом (энцефалопатия, левожелудочковая недостаточность, ОНМК). Появление протеинурии или гематурии, прогрессирование олигурии вплоть до анурии и развития отека легких также могут иметь место. Факторами риска почечного криза являются быстро прогрессирующая ССД, использование в лечении высоких доз ГКС и циклоспорина [10, 11].

Основным терапевтическим мероприятием является эффективное и быстрое (в течение 72 часов) снижение артериального давления. Это позволяет стабилизировать функцию почек

у почти 70 % пациентов. Основу лечения составляют ингибиторы АПФ. Несмотря на то, ингибиторы АПФ противопоказаны при большинстве других ситуаций, сопровождающихся ОПП, их использование при склеродермической почке оправдано. Наиболее часто в клинических исследованиях изучался каптоприл, однако имеются доказательства эффективности для эналаприла, рамиприла и квинаприла [10]. На фоне лечения ингибиторами АПФ восстановление функции почек позволяет прекратить экстренную почечную заместительную терапию (гемодиализ) и снизить риск постоянного диализа.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) – это быстро прогрессирующая крайне тяжелая форма АФС, приводящая к полиорганной недостаточности. Были предложены следующие классификационные критерии КАФС [12–14]:

1. Определенный КАФС

- Доказательства окклюзии сосудов не менее чем в 3 органах, системах или тканях.
- Одномоментное (или менее чем за 1 неделю) развитие окклюзии сосудов.
- Патоморфологическое подтверждение окклюзии сосудов малого калибра по меньшей мере в одном органе или ткани.
- Стойкое наличие антифосфолипидных антител (на протяжении не менее 6 недель).

2. Вероятный КАФС

- Поражение двух органов или систем.
- Развитие двух тромботических событий с интервалом менее 1 недели и появление третьего события не позднее 4 недель.
- Наличие критериев определенного КАФС, за исключением подтверждения стойкого наличия антифосфолипидных антител по причине преждевременной смерти пациента.

Впрочем, применимость этих критериев в реальной практике поставлена под сомнение [15]. В ретроспективном исследовании у 134 пациентов с 152 клинически установленными эпизодами КАФС были выделены две подгруппы – с определенным или вероятным КАФС и не соответствующие предложенным критериям КАФС. При сравнении значимых различий между подгруппами по клиническим параметрам не было обнаружено. Сходным были и подходы к лечению, за исключением более

частого применения плазмафереза в подгруппе с определенным / вероятным КАФС. Смертность составила 23 % и значимо не различалась между подгруппами [15].

Наиболее часто при КАФС поражаются почки (78 %), легкие (66 %), ЦНС (56 %), кожа (50 %). Менее часто – ЖКТ (38 %), печень (34 %), надпочечники (13 %) и репродуктивная система (6 %) [12, 14, 15–18]. Как правило, более 90 % КАФС имеет место при первичном АФС и только в небольшом проценте при вторичном АФС на фоне СКВ, ССД, РА, синдроме Шегрена [12, 14]. Для клинического подтверждения окклюзии сосудов требуется выполнение визуализирующих исследований – КТ-ангиографии, доплеровского УЗИ сосудов, МРТ-ангиографии или артериографии. Во всех случаях подозрения на КАФС требуется оценка функции почек. При гематологических исследованиях часто выявляется панцитопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, признаки гиперкоагуляции [12, 14, 16, 19].

Клиника КАФС включает полиорганную патологию с поражением почек и развитием острого почечного повреждения вследствие тромботической ангиопатии на разных уровнях, развитием острого респираторного дистресс-синдрома, в некоторых случаях с внутриальвеолярным кровотечением или тромбозом легочных артерий [12–14, 16, 18]. Поражение ЦНС обычно протекает по типу ишемических (тромботических) ОНМК с возможным судорожным синдромом если вовлекаются височные области. Периферическая нервная система поражается чаще всего по типу множественного мононеврита. Нередка клиника «острого живота» по причине мезентериальной ишемии, в ряде случаев выполняется экстренная лапаротомия, во время которой не обнаруживается анатомического субстрата болей [12, 13, 18]. Иногда при КАФС развивается ишемический колит, инфаркты печени и/или селезенки и даже перфорация пищевода. У мужчин описаны инфаркты яичка, у женщин – инфаркты яичников на фоне КАФС [12, 18].

Лечение КАФС возможно только в условиях ОРИТ [9, 20, 21]. Требуется обеспечение центрального венозного доступа, артериального доступа, респираторной поддержки, мониторинга

АД, контроля электролитного и водного баланса. Основу лечения КАФС составляет антикоагулянтная терапия [9, 14, 17, 20]. В ОРИТ часто используется нефракционированный гепарин с начальным болюсом 5 000 ЕД и переходом на инфузию 1 500 ЕД в час с мониторингом аЧТВ. Эффективным является использование и низкомолекулярных гепаринов (НМГ), таких как эноксапарин 1 мг/кг массы тела в сутки. Сравнительных данных относительно эффективности и безопасности гепарина и НМГ при КАФС не опубликовано [9, 20]. В дальнейшем при стабилизации состояния осуществляется переход на оральные антикоагулянты. Стандартом оральной антикоагулянтной терапии пациентов, перенесших эпизод КАФС, считается варфарин, интенсивность антикоагуляции по МНО должна находиться в интервале 2–3, с возможным повышением до интервала 3–4 при высоком риске тромбоза [14, 17, 20]. Клиническое испытание ривароксабана у пациентов с АФС высокого риска и «тройным позитивным профилем антифосфолипидных антител» (т. е. обнаруживался как волчаночный антикоагулянт, так и антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину-1) сравнивало применение его в дозе 20 мг в сутки с варфарином при достижении МНО от 2 до 3. Исследование было прекращено досрочно по причине превышения числа артериальных тромбоэмболических событий в группе ривароксабана. Также отмечена более высокая частота тяжелых кровотечений при использовании ривароксабана. Данные результаты сложно экстраполировать на пациентов с КАФС, но известно, что большинство таких пациентов также имеют тройной позитивный профиль и высокую частоту артериальных тромбозов. Поэтому применение ривароксабана при КАФС не оправдано [9, 20, 22, 23]. В настоящее время проводится клиническое испытание апиксабана у пациентов с АФС и анамнезом артериального или венозного тромбоза. После первого промежуточного анализа обнаружен повышенный риск артериальных тромбозов у пациентов в группе апиксабана наряду с повышенным риском ОНМК при анамнезе ишемического инсульта. Мониторинговый комитет рекомендовал исключить из исследования пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе и увеличить дозу апиксабана

с 2,5 до 5 мг дважды в день. На основании этих предварительных данных, применение апиксабана при КАФС также маловероятно [12, 20, 22, 23]. Итоговые результаты этого исследования ожидаются в 2021 году. Использование прямых оральных антикоагулянтов, блокирующих тромбин или фактор Ха, у пациентов с КАФС в настоящее время считается не рекомендованным [20, 22–24].

Одновременно с антикоагуляцией начинается иммуносупрессивная терапия ГКС. Существуют рекомендации при КАФС начинать ГКС-терапию с пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 250–750 мг в течение 3–5 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1–2 мг/кг массы тела в сутки метилпреднизолона в три приема [6, 12, 14]. Также рассматривается добавление внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в дозе 400 мг/кг массы тела в сутки (средняя доза 25–30 г в сутки) на протяжении 5 дней, рекомендованная скорость инфузии 0,5 мл/кг массы тела в час [13, 21, 25]. Применение ВВИГ представляется более оправданным при наличии у пациента тромбоцитопении, предположительно иммунного генеза. В то же время наличие аутоиммунной гемолитической анемии указывает на предпочтительное использование в лечении плазмафереза [14, 25].

Рекомендуется применение циклофосфамида у пациентов с недостаточным ответом на ГКС и ВВИГ. Чаще всего используется доза 0,5–1 г/м² площади поверхности тела внутривенно [12, 13, 20]. К современным режимам дозирования циклофосфамида относят внутривенное введение в дозе 0,75 г/м² площади поверхности тела ежемесячно, либо по 500 мг каждые две недели на протяжении 3–6 месяцев [14]. Наибольший положительный эффект циклофосфамида отмечен у пациентов с КАФС на фоне СКВ [12]. В тяжелых случаях рассматривается проведение плазмафереза в течение 3–5 последовательных дней [9, 21].

Ретроспективный анализ тройной терапии (антикоагуляция + ГКС + плазмаферез и/или ВВИГ) продемонстрировал лучшую выживаемость пациентов по сравнению с другими комбинациями или отдельными компонентами тройной терапии [14]. Во французском регистре

КАФС 62 % пациентов получали тройную терапию, что позволило снизить смертность до менее 20 % [15].

В отдельных случаях применялись ритуксимаб и экулизумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к белку C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент опосредованного лизиса клеток) [12, 19, 21]. Ритуксимаб был использован у 5 % пациентов с КАФС, обычно в качестве терапии второй линии. Смертность при его использовании составила около 20 %, причем в большинстве случаев если ритуксимаб применялся в качестве препарата первой линии [14]. Оптимальные дозы и продолжительность лечения не установлены. В отношении экулизумаба при КАФС опубликованы лишь отдельные наблюдения, оптимальные дозы не установлены, применялись режимы от 900 до 1200 мг еженедельно в острой стадии [19]. К сожалению, стоимость экулизумаба крайне высока.

Синдром активации макрофагов (МАС) имеет крайне высокую летальность, приближающуюся к 70 %, при этом часто не диагностируется при жизни пациента (30 % случаев устанавливаются на вскрытии) [1, 25]. МАС определяется как острое крайне тяжелое проявление с печеночной недостаточностью, коагулопатией потребления и энцефалопатией, при этом обнаруживаются активированные макрофаги в костном мозге и признаки гемофагоцитоза. Клинически МАС проявляется как длительная лихорадка (обычно не менее 7 дней), признаками внутреннего кровотечения (мелена), нарушениями ЦНС, проявляющимися заторможенностью или снижением уровня сознания, кожными высыпаниями и кожной эритемой, желтухой и лимфаденопатией. Часто определяется гепатоспленомегалия [5, 25].

МАС описан при различных аутоиммунных заболеваниях, включая СКВ, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла, СВ и болезнь Кавасаки. Патологически МАС является формой реактивного гистиоцитоза – неконтролируемого процесса активации и пролиферации макрофагов, приводящего к гиперцитокинемии и «цитокиневому шторму». Характерным лабораторным признаком является гиперферритинемия свыше 500 нг/мл. Такие же

лабораторные сдвиги наблюдаются у наиболее тяжелых пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, что дает основание считать схожими механизмы повреждения при МАС и COVID-19 [26–28]. МАС и «цитокиневый шторм» может индуцироваться лекарствами (аспирин, антигерпетические препараты, сульфасалазин, ГКС, азатиоприн, блокаторы ФНОα) и вирусами (вирус Эпштейн – Барр, вирус иммунодефицита человека и, конечно, SARS-CoV-2) [25]. МАС намного чаще встречается у детей, чем у взрослых [4].

Лечение МАС при ревматических заболеваниях должно проводиться в условиях ОРИТ и включать поддерживающую терапию, постоянный мониторинг, поддержку водно-электролитного баланса. Часто используется трансфузия свежезамороженной плазмы, в случаях инфекционного триггера МАС назначаются антибактериальные препараты.

Стартовой терапией обычно являются ГКС в высоких дозах. В качестве иммуносупрессивной терапии рассматривается циклоспорин в дозе 3–5 мг/кг массы тела в сутки, который добавляется к ГКС, если не наблюдается клинического и лабораторного улучшения в течение 24 часов. Изучается эффективность генно-инженерных биологических антицитокиневых препаратов: анти-ИЛ1 (анакинра и канакинумаб), анти-CD25 (дацилизумаб) и анти-ИЛ6 (тоцилизумаб). Следует отметить, что на фоне терапии как анакинрой, так и канакинумабом описаны случаи развития МАС.

При СКВ-ассоциированном МАС могут быть использованы циклофосфамид и микофенолат мофетил, но их оценить их эффективность не представляется возможным [1, 4, 29, 30]. Предлагалось лечение плазмаферезом, однако эффективность этого вмешательства оказалась невысокой. Эффективность ВВИГ у взрослых пациентов не очень высока и рекомендовано использование ВВИГ только после 8 недель (раннее назначение считается противопоказанным) в дозе 500 мг/кг один раз в месяц [1, 4].

Практически при всех аутоиммунных РЗ могут наблюдаться подострые, острые или fulminantные критические состояния с вовлечением респираторного тракта (табл. 2).

Таблица 2

Спектр неотложных респираторных состояний при системных ревматических заболеваниях

Клиническое проявление	Ревматическое заболевание					
	РА	СКВ	ССД	ДМ-ПМ	СЗСТ	Синдром Шегрена
Острое проявление интерстициальной болезни легких	++	-	-	+++	?	++
Организирующаяся пневмония	++	++	-	+++	++	++
Острая фиброзирующая организирующаяся пневмония	+	+	-	+	-	+
Диффузное альвеолярное кровотечение	+	++	-	+	+	-
Катастрофический АФС	-	++	-	-	-	-
Тромбоэмболия легочных сосудов	+	+++	-	-	+	-
Легочные инфекции	++	++++	++	++	++	++
Аспирационная пневмония	-	-	+	+++	+++	-
Лекарственная токсичность	+++	++++	+	+++	+++	+++

Примечание: «-» не типично, «+» отдельные случаи, «++» редко, «+++» часто, «++++» очень часто.

У пациентов с СКВ возможно развитие острого волчаночного пневмонита (ВП), который может быть диагностирован только после исключения инфекционного процесса у пациентов с клиникой, напоминающей пневмонию. Встречаемость ВП в разных источниках варьирует от менее 1 до более 11 %, истинная встречаемость неизвестна (29, 31). Чаще ВП развивается у пациентов с установленным диагнозом СКВ, но есть описания дебюта СКВ с ВП. Следует подозревать возможность ВП у женщин молодого возраста с легочными инфильтратами необъясненного происхождения. При ВП развивается лихорадка, одышка, кашель со скудной мокротой, тахипноэ, кровохарканье, боль в грудной клетке плеврального характера и гипоксемия. При физикальном обследовании возможно обнаружение мелкопузырчатых хрипов и/или крепитации в базальных отделах и акроцианоза в наиболее тяжелых случаях. При рентгенографии обнаруживаются двусторонние, реже односторонние, очаговые инфильтративные тени, что требует проведения дифференциального диагноза с инфекциями, особенно в контексте текущей эпидемической ситуации с распространением инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [32–34]. Имеется описание ВП, подтвержденного биопсией, при нормальной рентгенограмме [31].

Сообщения об эффективности различных терапевтических подходов для лечения ВП ограничиваются описанием случаев или серий случаев, контролируемых клинических испытаний не проводилось [31]. Принято считать, что

наблюдается удовлетворительный ответ на ГКС в высокой дозе (эквивалент преднизолона 1–2 мг/кг массы тела в сутки) [29–31]. Если в течение 72 часов улучшения не наступает, предлагается использование пульс-терапии ГКС (метилпреднизолон 1 тыс. мг в сутки на протяжении 3 дней) и рассмотрение дополнительной цитотоксической терапии. При выраженной дыхательной недостаточности пульс-терапия ГКС может быть использована на старте лечения в ОРИТ. При недостаточном ответе на ГКС наиболее изучено добавление азатиоприна, а также описано применение циклофосфамида, метотрексата, ритуксимаба, внутривенного иммуноглобулина и плазмафереза в различных сочетаниях и с вариабельной эффективностью [9, 31]. В одном из исследований 3 из 7 пациентов выжили после назначения азатиоприна при неэффективности высоких доз ГКС [30].

Легочное кровотечение при СКВ встречается редко, но является тяжелым и потенциально фатальным событием [35]. Клинические проявления схожи с ВП, но быстро прогрессируют и приводят к развитию дыхательной недостаточности (ДН). При этом наблюдаются тахипноэ, гипоксемия и тахикардия, часто прогрессирующие в ОРДС. До 50 % пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением (ДАК) нуждаются в ИВЛ. Кровотечение развивается внутриальвеолярно, иногда проявляясь как кровохарканье, при этом быстро прогрессирует анемия. Кровохарканье имеет место от 25 до 100 % пациентов в дебюте заболевания. В патоморфологической картине может иметь место

микроангиит с воспалительным некрозом альвеолярных капилляров и малых артериол [29].

Встречаемость ДАК при СКВ точно не изучена, предполагается, что до 2 % пациентов с СКВ в течение жизни могут иметь такое неотложное состояние [31, 35]. Выраженность кровотечения может варьировать от незначительного до массивного. В самой большой серии случаев описаны 15 пациентов с 19 случаями ДАК. Большинство (от 75 до 93 %) пациентов СКВ с ДАК обычно имеют волчаночный нефрит [35].

Классической триадой ДАК называют сочетание кровохарканья с падением гематокрита и обнаружением инфильтратов в легких, но она не всегда присутствует [29, 31]. Двусторонние диффузные альвеолярные инфильтраты могут обнаруживаться при рентгенографии, они могут иметь очаговый характер с преимущественной локализацией в нижних долях. До 17 % пациентов в дебюте ДАК не имеют инфильтратов [29]. Поскольку большинство (до 83 %) пациентов с ДАК имеют лихорадку, дифференциальный диагноз с инфекционным процессом, особенно вирусными пневмониями, может быть затруднен. По некоторым оценкам от до 10 до 30 % пациентов с установленным диагнозом ДАК имели сопутствующую вирусную или бактериальную пневмонию [31]. Смертность у пациентов с этим состоянием очень высокая и достигает от 40 до 90 % [29, 35].

Контролируемых клинических испытаний при ДАК на фоне СКВ не опубликовано. Первой линией терапии являются ГКС в высокой дозе в режиме пульс-терапии. Чаще всего используется метилпреднизолон 1 000 мг/сут. от 3 дней подряд и дольше, вплоть до клинического улучшения. При неэффективности добавляют иммуносупрессивную терапию, чаще всего используют циклофосфамид. Эффективность циклофосфамида оценить трудно, поскольку в одних сообщениях выживаемость пациентов, получавших этот препарат, составляла 100 %, в других же не превышала 50 % [29, 31, 35]. Описаны единичные случаи использования азатиоприна, 6-меркаптопурина, микофенолата мофетила [29, 30]. Плазмаферез с успехом использовался при ДАК у отдельных пациентов, в том числе у тех, кто не отвечал на ГКС и циклофосфамид, однако место плазмафереза в лечении таких пациентов не установлено

[30, 31]. В клиническом испытании плазмафереза при тяжелых СВ, в том числе с некротизирующими поражениями почек и легких, плазмаферез не оказал влияния на смертность или развитие терминальной почечной недостаточности [1]. ВВИГ оказался не способен уменьшить летальность при ДАК на фоне СКВ [29]. Определенные надежды возлагаются на ритуксимаб, в описаниях отдельных случаев был отмечен быстрый ответ на лечение и снижение риска рецидива кровотечения [31, 35].

Неотложные состояния как нежелательные явления лекарственной терапии у пациентов с РЗ обычно не связаны с нарушением режима дозирования и возникают непредсказуемо, часто в тяжелой форме (табл. 3). Метотрексат ассоциирован с повышенным риском нежелательных явлений со стороны респираторной системы [относительный риск 1.10 (95 % ДИ 1.02 – 1.19)] [36, 37]. В наибольшей степени метотрексат повышает риск развития интерстициального пневмонита [относительный риск 7,81 (95 % ДИ 1,76 – 34,72)] [36]. Лефлуномид также ассоциирован с риском интерстициального пневмонита, но неинфекционные осложнения со стороны дыхательной системы при его использовании встречаются редко (от 0,02 до 1,2 %) [36]. Также редки и неотложные неинфекционные состояния, индуцированные генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [37]. При развитии лекарственно-индуцированного неотложного состояния ключевым аспектом, влияющим на прогноз, является отмена виновного лекарственного средства.

Инфекции ответственны за большинство случаев госпитализации в ОРИТ пациентов с РЗ. Инфекции респираторного тракта являются самой частой причиной, приводящей к госпитализации пациентов с РЗ в ОРИТ и входят, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями и необратимыми повреждениями органов с их недостаточностью, в тройку ведущих причин летальных исходов [1, 5, 36, 37]. Поэтому при начальном обследовании пациентов ключевой задачей является проведение дифференциального диагноза между инфекцией и обострением основного заболевания. Наиболее часто у таких пациентов отмечается ДН, наряду с лихорадкой, кашлем, одышкой и инфильтратами в легких.

Таблица 3

**Неотложные респираторные состояния вследствие лекарственной токсичности
при ревматических заболеваниях**

Категория препарата	Тип поражения респираторной системы					
	ОЭП	ОИБЛ	ОРДС	ДАК	БОС/А	РИ
НПВС	+				+	
ГКС						++
Азатиоприн		+	+		+	++
Метотрексат		+	+	+	+	++
Лефлюномид	+	+	+			++
Микофенолата мофетил			+	+		++
Гидроксихлорохин	+		+			
Циклоспорин			+		+	++
Циклофосфамид		+	+	+	+	++
Сиролимус / такролимус	+	+	+	+		++
Инфликсимаб	+	+	+	+	+	++
Этанерцепт	+	+	+	+	+	++
Адалимумаб		+	+		+	++
Голимумаб						++
Цетролизумаб пегол			+			++
Анакинра		+				++
Ритуксимаб		+	+	+	+	++
Тоцилизумаб		+				++
Белимумаб						++
Эспратузамаб						++
Тофацитиниб						++
ВВИГ			+	+	+	

Примечание: ОЭП – острая эозинофильная пневмония; ОИБЛ – острое течение интерстициальной болезни легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение; БОС/А – бронхообструктивный синдром / анафилаксия; РИ – респираторные инфекции; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ГКС – глюкокортикостероиды; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; «+» – возможные осложнения; «++» – частые осложнения.

В контексте текущей новой коронавирусной инфекции дифференциальный диагноз становится особенно сложным. Лабораторные параметры могут в некоторой степени облегчить проведение дифференциального диагноза. При обострении СКВ отмечено снижение уровней комплемента С3 и общей активности комплемента в сыворотке [31]. Прокальцитонин значительно повышается при острых бактериальных и грибковых инфекциях, но остается нормальным или незначительно повышается при вирусных инфекциях или обострениях РЗ [5].

Наряду с дисрегуляцией иммунной системы при РЗ, большое влияние на повышение риска респираторных инфекций оказывает антиревматическая терапия (табл. 3). Применение ГКС в любой дозе способно повышать риск инфекций в 2–4 раза, наиболее опасными в этом

плане являются дозы свыше 20 мг в эквиваленте преднизолона [6, 7, 36, 37]. Ингибиторы ФНО-α блокируют активацию и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, продукцию цитокинов и хемокинов, подавляют формирование гранулем. Вследствие этого данные препараты серьезно повышают риски гранулематозных инфекций, особенно туберкулеза [36]. Антитела к CD20, напротив, в основном деплецируют В-лимфоциты на длительный срок, что резко повышает риски вирусных инфекций (таких как парвовирусные, цитомегаловирусные, герпетические и, вероятно, коронавирусные), а также риски тяжелых пневмоний [31]. Комбинированная терапия ГИБП с ГКС, особенно в высоких дозах, многократно увеличивает риски инфекционных осложнений. Более того, прекращение иммуносупрессивной терапии не приведет

к быстрому восстановлению иммунного ответа к инфекционным агентам.

Ревматические заболевания и COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция часто приводит к развитию неотложных состояний, требующих госпитализации и интенсивной терапии, в том числе у пациентов с РЗ.

В эпидемиологических исследованиях показано, что пожилой возраст, мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, ИБС, ХОБЛ и хронической болезни почек) являются неблагоприятными прогностическими факторами при инфицировании SARS-CoV-2. В отношении РЗ наиболее надежные данные получены в популяционном исследовании в Великобритании. При анализе данных по более чем 17 млн жителей и почти 11 тыс. смертельных случаев госпитализированных пациентов с COVID-19, РЗ оказались среди факторов риска смертельного исхода с отношением рисков 1,19 (95 % ДИ 1,11–1,27), что значительно ниже, чем для других установленных прогностических факторов, причем, по мере накопления статистических данных, отношение риска снижается [38–42].

Недавно опубликован первый отчет международного регистра пациентов с РЗ, инфицированными SARS-CoV-2, в который было включено 600 пациентов. Отмечена высокая доля госпитализированных пациентов (46 %) и высокая смертность (9 %), но это может быть следствием систематической ошибки отбора, так как в регистр с большей вероятностью будут включены именно госпитализированные пациенты. Основным фактором риска госпитализаций оказалось лечение ГКС в дозах, превышающих 10 мг в сутки в преднизолоновом эквиваленте [отношение рисков 2,05 (95 % ДИ 1,06 – 3,96)], в то время как терапия болезнью-модифицирующими антиревматическими средствами (БМАРС) в целом не влияла на этот риск. Интересно, что лечение ингибиторами ФНО-а снижало риск госпитализации [отношение рисков 0,40 (95 % ДИ 0,19 – 0,81)], в то время как гидроксихлорохин или хлорохин на риск не влияли [38, 43].

Иммуносупрессия по причине медикаментозной терапии не рассматривается как значимый фактор риска неблагоприятных исходов

при COVID-19. В опубликованных сообщениях пациенты с РЗ, получавшие тоцилизумаб, ингибиторы ФНО-а или традиционные БМАРС, успешно излечились от новой коронавирусной инфекции. Напротив, пациенты, получавшие ритуксимаб, имели тяжелое течение с ОРДС и летальный исход [34, 40, 41, 44, 45].

Стабильные пациенты с РЗ должны получать ранее назначенную противоревматическую терапию (табл. 4). При развитии COVID-19 приоритетом становится лечение инфекции и может быть рассмотрена деэскалация или временное прекращение иммуносупрессивной терапии [46–52].

ОРДС при COVID-19 имеет клинические и лабораторные признаки гипервоспалительного синдрома («цитокинового шторма»), аналогичного таковому при МАС. При инфекции SARS-CoV-2 негативный прогноз отмечен у пациентов с быстрым нарастанием в плазме интерлейкинов-6, -10 и ФНО-а.

Напротив, у пациентов с незначительно выраженными симптомами перечисленные цитокины повышаются незначительно и быстро нормализуются. Источником цитокинов при COVID-19 служат макрофаги.

Также рассматривается важная роль эндотелия в инициации и прогрессировании цитокинового шторма. Как и в случаях РЗ, почему у некоторых пациентов с COVID-19 развивается гиперпродукция цитокинов, а у других – нет, остается ключевым неразрешенным вопросом [27, 28].

Доказанной эффективностью при цитокиновом шторме на фоне COVID-19 обладают ГКС – дексаметазон и метилпреднизолон [28, 53]. В отношении других вмешательств, включая тоцилизумаб, получены противоречивые результаты [26–28, 53]. Пациентам с РЗ, получающим длительную терапию ГКС, следует рекомендовать не прекращать их прием, даже при развитии симптомов, предположительно связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Тем не менее следует стремиться использовать минимально возможную дозу для контроля воспалительного РЗ. При обострении РЗ, требующем увеличения противовоспалительной терапии, можно рассмотреть увеличение дозы ГКС после исключения активной инфекции [54].

**Применение препаратов для лечения ревматических заболеваний
в контексте пандемии SARS-CoV-2**

Группа препаратов	Нет сведений о контакте с ин- фицированным	Предполагается контакт с инфи- цированным	Подтвержденная инфекция COVID-19	Госпитализация по причине COVID-19	После выздо- рования от COVID-19
НПВС	Продолжить	Индивидуально	Индивидуально	Отменить	Продолжить
ГКС	Продолжить	Индивидуально	Индивидуально	Продолжить	Продолжить
Хлорохин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить *	Продолжить
Гидроксихлорохин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить *	Продолжить
Метотрексат	Продолжить	Нет данных	Отменить	Отменить	Продолжить
Сульфасалазин	Продолжить	Продолжить	Отменить	Отменить	Продолжить
Лефлюномид	Продолжить	Нет данных	Отменить	Отменить	Продолжить
Ингибиторы янус-киназ	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить
Тоцилизумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Индивидуально	Продолжить
Другие ГИБП (инги- биторы ФНО-α, ИЛ-1)	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить
Колхицин	Продолжить	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Продолжить
Цитотоксические средства (азатиоприн, циклоsporин, мико- фенолата мофетил, такролимус)	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить

*Примечание: * – требуется мониторинг побочных эффектов, особенно возможных нарушений ритма сердца; ГИПБ – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – фактор некроза опухолей-альфа; ИЛ – интерлейкин.*

Гидроксихлорохин и хлорохин могут обладать противовирусной активностью в отношении коронавируса, однако данные клинических испытаний не поддерживают их клиническую эффективность при COVID-19. В серии из 17 пациентов с СКВ, которые получали постоянную терапию гидроксихлорохином, на фоне COVID-19 у 65 % развилась ДН и у 29 % ОРДС, несмотря на терапевтические концентрации гидроксихлорохина в плазме [40, 43, 45, 55]. Тем не менее гидроксихлорохин не повышает риски инфицирования коронавирусом и не оказывает негативного влияния на течение инфекции. Поэтому пациенты с РЗ должны продолжать прием гидроксихлорохина и не снижать дозировку.

При развитии симптомов COVID-19 следует отменить ингибиторы янус-киназ, цитотоксические средства и ГИБП (кроме тоцилизумаба). Возобновить лечение возможно после получения отрицательного результата обследования на COVID-19 или спустя 2 недели после разрешения симптоматики. При выздоровлении

от тяжелых случаев COVID-19 решение о возобновлении антиревматической терапии принимается индивидуально. В случаях выявления бессимптомного инфицирования можно возобновить иммуносупрессивную терапию не ранее 10–17 дней после получения результата обследования [44, 46, 49, 50, 55].

В условиях цитокинового шторма, осложняющего течение COVID-19 широко стали изучаться в рамках клинических испытаний противоревматические средства: тоцилизумаб, ингибиторы янус-киназ, несколько реже – блокаторы ФНО-α и ИЛ-1. Барицитиниб, относящийся к ингибиторам янус-киназ, также регулирует AP-2-ассоциированную протеин-киназу-1 (AAK1), ответственную за интернализацию рецептора АПФ2, посредством которого SARS-CoV-2 проникает внутрь клеток. Поэтому барицитиниб рассматривается как потенциальный препарат для лечения COVID-19, но в настоящее время одобрен только в составе комплексной терапии, включающей противовирусный препарат «Ремдесевир». Назначение барицитиниба без

противовирусного средства опасно, так как он способен блокировать противовирусный ответ, опосредованный интерфероновым путем, что может усиливать развитие вирусной инфекции. Продолжение терапии ингибиторами янус-киназ пациентов с РЗ при появлении симптомов коронавирусной инфекции опасно более тяжелым течением заболевания [53].

В 2004 году был впервые описан процесс формирования нейтрофилами своеобразных структур, которые получили название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» – NET, представляющие собой сеть из деконденсированной ДНК с комплексами гистонов и белков нейтрофилов [56–58].

Процесс формирования NET сопровождается гибелью нейтрофилов и получил название НЕТоз. НЕТоз может индуцироваться различными патогенами – бактериями, грибами, простейшими и вирусами, а также активированными тромбоцитами, эндотелиальными клетками, белками комплемента, иммунными комплексами и различными цитокинами. По-видимому,

НЕТоз является эволюционным защитным механизмом от различных инфекций, но стало очевидным его участие в процессе тромбообразования [58]. АФС является состоянием избыточного формирования NET и одновременно замедленного клиренса NET, что играет роль как в инициации, так и распространении тромбов (см. рис.) [57].

Компоненты NET, в частности, двуспиральная ДНК, белки гранул и гистоны, вызывают выработку антител и могут стимулировать развитие аутоиммунных заболеваний. Участие НЕТоза в развитии аутоиммунных заболеваний было исследовано у пациентов с СКВ [58]. При СКВ описана особая форма нейтрофилов, названная «гранулоциты низкой плотности». Эти клетки вырабатывают больше воспалительных цитокинов и значительно легче претерпевают НЕТоз, чем нормальные нейтрофилы. При РА отмечена корреляция маркеров NET с активностью заболевания. По-видимому, НЕТоз также играет ключевую роль при АНЦА-ассоциированных СВ.

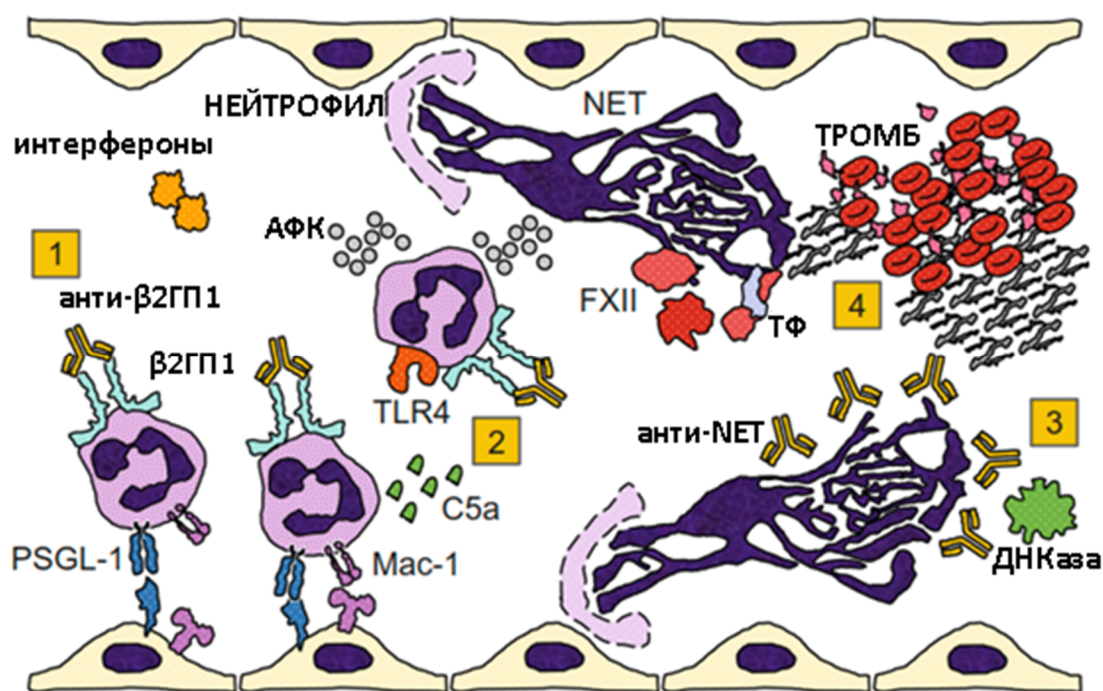


Рис. Возможные механизмы НЕТоза при антифосфолипидном синдроме и COVID-19:

- 1 – антитела к бета-2-гликопротеину 1 (β2ГП1) связываются с β2ГП1 на поверхности макрофагов, вызывая их активацию и адгезию к эндотелию посредством PSGL-1 и Mac-1;
- 2 – вследствие адгезии к эндотелию, а также под влиянием комплемента C5a, сигнального пути Toll-подобных рецептора 4 (TLR4), и, возможно, интерферонов, нейтрофилы вырабатывают и выделяют активные формы кислорода (АФК) и претерпевают НЕТоз;
- 3 – антитела к NET могут влиять на разрушение NET интерферируя с циркулирующими ДНКазам;
- 4 – NET способствуют тромбообразованию различными механизмами, включая презентацию тканевых факторов (ТФ) и активацию фактора XII (FXII)

Имеется предположение, что именно НЕТоз ответственен за развитие наиболее грозных клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, а именно генерализованного тромбообразования и острого повреждения легких [56]. В норме в дыхательных путях НЕТоз вносит вклад в защиту от инфекции, способствуя уничтожению патогенов.

Проведенное до начала эпидемии COVID-19 исследование внебольничной пневмонии показало корреляцию содержания NET и тяжести заболевания. При обследовании пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в крови был обнаружен повышенный уровень маркеров НЕТоза (свободной ДНК, комплексов ДНК-миелопероксидаза и цитруллинированных гистонов). Концентрация свободной ДНК коррелировала с уровнями С-реактивного белка и D-димера. Эти результаты демонстрируют потенциальную взаимосвязь патогенеза неотложных состояний при РЗ и COVID-19 [56].

Риски тромбообразования при COVID-19 существенно повышены и по результатам начальных коагуляционных исследований предполагался механизм, сходный с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Однако в дальнейшем было установлено, что вероятным механизмом гиперкоагуляции при коронавирусной инфекции является тромботическая ангиопатия, в наибольшей степени соответствующая КАФС [26, 33, 59, 60]. Опубликовано мнение экспертов, что тромбозы при COVID-19 следует рассматривать как вариант вторичного АФС с соответствующими терапевтическими подходами [45, 51, 61].

Многие вопросы относительно COVID-19 у пациентов с РЗ остаются открытыми. Доволь-

но мало известно о тяжести проявлений коронавирусной инфекции у таких пациентов и частоте неотложных состояний при присоединении COVID-19. Открытым остается и вопрос о потенциальной эффективности вакцинации при РЗ, принимая во внимание разнообразные иммунологические дефекты и широкое применение иммуносупрессантов. Неизвестны и отдаленные исходы у ревматических пациентов, перенесших тяжелые формы COVID-19, особенно потребовавшие интенсивной терапии. Интересным вопросом, ожидающим ответа, является риск развития РЗ после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [52].

Ситуация с пандемией COVID-19 и подходами к терапии динамически изменяется, поэтому рекомендации по лечению могут модифицироваться по мере получения новых доказательств. Это справедливо и для лечения РЗ на фоне коронавирусной инфекции [32].

РЗ могут приводить к различным неотложным состояниям с поражением практически всех органов и систем. Абсолютное число таких пациентов невелико, но для проведения эффективного лечения обычно требуется междисциплинарная команда специалистов.

Терапевтические подходы основаны преимущественно на результатах лечения в описании отдельных случаев, клинические испытания проведены для небольшого числа неотложных состояний при РЗ. Международное взаимодействие, в том числе формирование интернациональных регистров пациентов с РЗ, таких как в случае инфекции SARS-CoV-2, позволит получить важные данные об оптимальных подходах в диагностике и лечении неотложных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emergency situations in rheumatology with a focus on systemic autoimmune diseases / J. Vymetal, M. Skacelova, A. Smrzova [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2016. – Vol. 160 (1). – P. 20 – 29. – Direct text.
2. Evaluation of inflammatory rheumatic diseases from an emergency medicine perspective / I. San, A. Erden, E. Gemcioglu, O. Kucuksahin // Int J Rheum Dis. – 2020. – Direct text.
3. Janssen, N. M. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: epidemiology, clinical approach, management, and outcome / N. M. Janssen, D. R. Karnad, K. K. Guntupalli // Crit Care Clin. 2002. – Vol. 18 (4). – P. 729 – 748. – Direct text.
4. Akikusa, J. D. Rheumatologic emergencies in newborns, children, and adolescents / J. D. Akikusa // Pediatr Clin North Am. – 2012. – Vol. 59 (2). – P. 285 – 299. – Direct text.

5. **Ludwig, D. R.** Suspected systemic rheumatic diseases in adults presenting with fever / D. R. Ludwig, T. N. Amin, J. J. Manson // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 33 (4). – P. 101426. – Direct text.
6. **Wang, S.** Certain perspectives about the use of corticosteroids for managing hospitalized patients with rheumatic diseases / S. Wang, R. S. Panush // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39 (10). – P. 3131 – 3136. – Direct text.
7. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues / S. Porta, A. Danza, M. Arias Saavedra [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9 (9). – Direct text.
8. Kontzias, A. Pericarditis in Systemic Rheumatologic Diseases / A. Kontzias, A. Barkhodari, Q. Yao // *Curr Cardiol Rep.* – 2020. – Vol. 22 (11). – P. 142. – Direct text.
9. Rodziewicz, M. An update on the management of antiphospholipid syndrome / M. Rodziewicz, D. P. D'Cruz // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2020. – Vol. 12. – Direct text.
10. **Hughes, M.** Systemic sclerosis / M. Hughes, A. L. Herrick // *Br J Hosp Med (Lond).* – 2019. – Vol. 80 (9). – P. 530 – 536. – Direct text.
11. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis / S. M. Gordon, J. B. Hughes, R. Nee [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 279. – Direct text.
12. Petri M. Antiphospholipid syndrome / M. Petri // *Transl Res.* – 2020. – Vol. 225. – P. 70 – 81. – Direct text.
13. **Sammaritano, L. R.** Antiphospholipid syndrome / L. R. Sammaritano // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 34 (1). – P. 101463. – Direct text.
14. Cervera R., Rodriguez-Pinto I., Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review / R. Cervera, I. Rodriguez-Pinto, G. Espinosa // *J Autoimmun.* – 2018. – Vol. 92. – P. 1 – 11. – Direct text.
15. Pineton de Chambrun M., Larcher R., Pene F. [et al.] CAPS criteria fail to identify most severely-ill thrombotic antiphospholipid syndrome patients requiring intensive care unit admission / Pineton de M. Chambrun, R. Larcher, F. Pene [et al.] // *J Autoimmun.* – 2019. – Vol. 103. – P. 102292. – Direct text.
16. Antiphospholipid syndrome: a clinical review / V. Mezhov, J. D. Segan, H. Tran, F. M. Cicuttini // *Med J Aust.* – 2019. – Vol. 211 (4). – P. 184 – 188. – Direct text.
17. Limper M., de Leeuw K., Lely A. T. [et al.] Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper / M. Limper, K. de Leeuw, A. T. Lely [et al.] // *Neth J Med.* – 2019. – Vol. 77 (3). – P. 98 – 108. – Direct text.
18. Oliveira, D. C. The Issue of the Antiphospholipid Antibody Syndrome / D. C. Oliveira, A. Correia, C. Oliveira // *J Clin Med Res.* – 2020. – Vol. 12 (5). – P. 286 – 292. – Direct text.
19. **Chaturvedi, S.** Antiphospholipid syndrome: complement activation, complement gene mutations and therapeutic implications / S. Chaturvedi, E. M. Braunstein, R. A. Brodsky // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Direct text.
20. **Uthman, I.** Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome / I. Uthman // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 78 (2). – P. 155 – 161. – Direct text.
21. Vadgama, T. S. Treatment in thrombotic antiphospholipid syndrome: a review / T. S. Vadgama, A. Smith, M. L. Bertolaccini // *Lupus.* 2019. – Vol. 28 (10). – P. 1181 – 1188. – Direct text.
22. Can we use NOACS in APS? / H. Peleg, Y. Naparstek, F. Regola [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2019. – Vol. 18 (12). – P. 102408. – Direct text.
23. Arachchillage D. R. J., Laffan M. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome? / D. R. J. Arachchillage, M. Laffan // *Br J Haematol.* – 2020. – Vol. 189 (2). – P. 216 – 27. – Direct text.
24. **Dufrost, V.** Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials / V. Dufrost, D. Wahl, S. Zuily // *Autoimmun Rev.* – 2020. – P. 102711. – Direct text.
25. Gansner, J. M. The rheumatology/hematology interface: CAPS and MAS diagnosis and management / J. M. Gansner, N. Berliner // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018. – Vol. 1. – P. 313 – 317. – Direct text.
26. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis / G. Schett, B. Manger, D. Simon, R. // *Nat Rev Rheumatol.* – 2020. – Vol. 16 (8). – P. 465 – 470. – Direct text.
27. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity / A. Picchianti Diamanti, M. M. Rosado, C. Pioli [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (9). – Direct text.
28. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment / M. Soy, G. Keser, P. Atagunduz [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39 (7). – P. 2085 – 2094. – Direct text.

29. **Aguilera-Pickens, G.** Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage / G. Aguilera-Pickens, C. Abud-Mendoza // *Reumatol Clin.* – 2018. – Vol. 14 (5). – P. 294 – 300. – Direct text.
30. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit / R. Raj, S. Murin, R. A. Matthay, H. P. Wiedemann // *Crit Care Clin.* 2002. – Vol. 18 (4). – P. 781 – 803. – Direct text.
31. **Hannah, J. R.** Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus / J. R. Hannah, D. P. D'Cruz // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 227 – 234. – Direct text.
32. **Calabrese, C.** COVID-19: a primer for the rheumatologist: management of patients and care settings / C. Calabrese, B. Lehman // *Curr Opin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 32 (5). – P. 429 – 433. – Direct text.
33. The potential similarities of COVID-19 and autoimmune disease pathogenesis and therapeutic options: new insights approach / S. Najafi, E. Rajaei, R. Moallemian, F. Nokhostin // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39 (11). – P. 3223 – 3235. – Direct text.
34. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases / G. Emmi, A. Bettiol, I. Mattioli [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19 (7). – P. 102575. – Direct text.
35. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review / C. Andrade, T. Mendonca, F. Farinha [et al.] // *Lupus.* – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 75 – 80. – Direct text.
36. Pulmonary Complications of Rheumatoid Arthritis / H. Farquhar, R. Vassallo, A. L. Edwards, E. L. Matteson // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 194 – 207. – Direct text.
37. Acute respiratory events in connective tissue disorders / S. A. Papiris, E. D. Manali, L. Kolilekas [et al.] // *Respiration.* – 2016. – Vol. 91 (3). – P. 181 – 201. – Direct text.
38. Rheumatic musculoskeletal diseases and COVID-19 A review of the first 6 months of the pandemic / M. H. Stradner, C. Dejaco, J. Zwerina, R. D. Fritsch-Stork // *Front Med (Lausanne).* – 2020. – Vol. 7. – P. 562142. – Direct text.
39. **Robinson, P. C.** The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic / P. C. Robinson, J. Yazdany // *Nat Rev Rheumatol.* – 2020. – Vol. 16 (6). – P. 293 – 294. – Direct text.
40. Brescia Rheumatology C-SG. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study / M. Fredi, I. Cavazzana, L. Moschetti [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2 (9). – P. 549 – 556. – Direct text.
41. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study / J. Zhong, G. Shen, H. Yang [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2 (9). – P. 557 – 564. – Direct text.
42. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases / M. Gianfrancesco, J. Yazdany, P. C. Robinson // *Curr Opin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 32 (5). – P. 434 – 440. – Direct text.
43. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry / M. Gianfrancesco, K. L. Hyrich, S. Al-Adely [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79 (7). – P. 859 – 866. – Direct text.
44. **Roongta, R.** Managing rheumatoid arthritis during COVID-19 / R. Roongta, A. Ghosh // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39 (11). – P. 3237 – 3244. – Direct text.
45. **Ladani, A. P.** Managing rheumatic diseases during COVID-19 / A. P. Ladani, M. Loganathan, A. Danve // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39 (11). – P. 3245 – 3254. – Direct text.
46. Recommendations on the management of adult patients with rheumatic diseases in the context of SARS-CoV-2/COVID-19 infection. Colombian Association of Rheumatology / L. M. Saldarriaga Rivera, D. Fernandez Avila, W. Bautista Molano [et al.] // *Reumatol Clin.* – 2020. – Vol. 16 (6). – P. 437 – 446. – Direct text.
47. Recommendations of the German Society for Rheumatology for management of patients with inflammatory rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic – Update July 2020 / H. Schulze-Koops, C. Iking-Konert, J. Leipe [et al.] // *Z Rheumatol.* – 2020. – Vol. 79 (7). – P. 679 – 685. – Direct text.
48. Recommendations for the management of patients with systemic rheumatic diseases during the coronavirus disease pandemic / M. R. Seo, J. W. Kim, E. J. Park [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2020. – Vol. 35 (6). – P. 1317 – 1332.
49. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy / A. Ceribelli, F. Motta, M. De Santis [et al.] // *J Autoimmun.* – 2020. – Vol. 109. – P. 102442. – Direct text.

50. Current guidance of the German Society of Rheumatology for the care of patients with rheumatic diseases during the SARS-CoV-2/Covid 19 pandemic / H. Schulze-Koops, J. Holle, F. Moosig [et al.] // *Z Rheumatol.* – 2020. – Vol. 79 (4). – P. 385. – 388. – Direct text.
51. Care for patients with rheumatic diseases during COVID-19 pandemic: A position statement from APLAR / L. S. Tam, Y. Tanaka, R. Handa [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 23 (6). – P. 717 – 722. – Direct text.
52. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2 / T. R. Mikuls, S. R. Johnson, L. Fraenkel [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – Direct text.
53. **Burrage, D. R.** Immunomodulatory Drugs in the Management of SARS-CoV-2 / D. R. Burrage, S. Koushesh, N. Sofat // *Front Immunol.* 2020. – Vol. 11. – P. 1844. – Direct text.
54. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia / A. Papanoli, J. Yoo, P. Grewal [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2020. – P. 13458. – Direct text.
55. Challenges of autoimmune rheumatic disease treatment during the COVID-19 pandemic: A review / L. Grange, P. Guilpain, M. E. Truchetet [et al.] // *Therapie.* – 2020. – Vol. 75 (4). – P. 335 – 42. – Direct text.
56. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): two potential targets for COVID-19 treatment / S. Cicco, G. Cicco, V. Racanelli, A. Vacca // *Mediators Inflamm.* – 2020. – P. 7527953. – Direct text.
57. **Tambralli, A.** NETs in APS: Current knowledge and future perspectives / A. Tambralli, K. Gockman, J. S. Knight // *Curr Rheumatol Rep.* – 2020. – Vol. 22 (10). – P. 67.
58. **Воробьева, Н. В.** НЕТоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии / Н. В. Воробьева, Б. В. Черняк // *Биохимия.* 2020. – Vol. 85 (10). – P. 1383 – 1397. – Direct text.
59. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications / J. T. Merrill, D. Erkan, J. Winakur, J. A. James // *Nat Rev Rheumatol.* – 2020. – Vol. 16 (10). – P. 581 – 589. – Direct text.
60. Thrombosis in COVID-19 / T. C. Hanff, A. M. Mohareb, J. Giri [et al.] // *Am J Hematol.* – 2020. – Vol. 95 (12). – P. 1578 – 1589. – Direct text.
61. Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives (Review) / E. Cavalli, A. Bramanti, R. Ciurleo [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2020. – Vol. 46 (3). – P. 903 – 912. – Direct text.