

СВЯЗЬ РЕВМАТОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С COVID-19

Авторы: Фасфоус Язан Фазез (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь)

Научный руководитель: Заяева Анна Анатольевна (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,)

Аннотация: Гиперактивация иммунных реакций, приводящая к чрезмерному высвобождению провоспалительных медиаторов в альвеолах / структурах легких, является основной патологической особенностью коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Гиперактивация цитокинов при COVID-19, по-видимому, аналогична тем, которые наблюдаются при ревматоидных заболеваниях (РЗ), аутоиммунном заболевании. Появляющиеся данные свидетельствуют о тяжести и риске COVID-19 у пациентов с РЗ. На фоне свидетельств о скелетно-мышечных проявлениях, связанных с механизмами, зависящими от иммунного воспаления, и случаев артралгии и / или миалгии при COVID-19, перекрестные помехи между COVID-19 и РЗ часто обсуждаются.

Ключевые слова: ACE, ACE2, противоревматические препараты, COVID-19, цитокиновый шторм, иммунный ответ, воспаление, ревматоидные заболевания, SARS-CoV-2

Научный руководитель, Заяева Анна Анатольевна (к.м.н. доцент кафедры внутренней медицины N.2 . Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь.

Введение:

Инфекция, вызванная коронавирусом 2 с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), которая вызвала коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19), обычно вызывает респираторное заболевание легкой и средней степени тяжести [1]. Однако иногда это приводит к тяжелой альвеолярной болезни, приводящей к укорочению дыхания, снижению насыщения крови кислородом и легочной инфильтрации в легких, что может существенно способствовать легочной недостаточности [2]. Возраст, тяжесть инфекции и наличие сопутствующих заболеваний являются потенциальными факторами риска у пациентов с COVID-19 [1,3]. Новые данные показали, что SARS-CoV-2 развивает специфический тип альвеолярного заболевания, который клинически отличается от других острых респираторных синдромов [2]. Было установлено, что иммунная гиперактивация и вовлечение цитокинов в альвеолярные структуры являются ключевыми факторами, способствующими развитию тяжелого заболевания легких у пациентов с COVID-19.

В целом, существует тесная связь между вирусной инфекцией и ревматоидными заболеваниями с широким спектром симптомов, начиная от артралгии и заканчивая артритом. Более ранние сообщения показали, что у людей, инфицированных гепатитом С и несколькими альфа-вирусами, часто развивается затяжной артрит;

однако вирусы парвовируса B19, гепатита В и краснухи часто вызывают самоограничивающийся артрит. Напротив, респираторные вирусы, такие как коронавирус и вирусы гриппа, чаще могут вызывать артралгию и / или миалгию. Примерно у 15 и 44% пациентов с COVID-19 на стадии инфекции наблюдается артралгия и / или миалгия, соответственно [4]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 может поражать опорно-двигательный аппарат через механизмы, зависящие от иммунного воспаления, что может привести к развитию воспалительного артрита на инфекционной или постинфекционной стадии [3,4,5]. Тем не менее, мало что известно о проявлениях или ухудшении РЗ в результате этой инфекции. Поскольку проявления со стороны опорно-двигательного аппарата фенотипически напоминают РЗ, была предпринята попытка выяснить связь между COVID-19 и РЗ.

Связь ревматоидных заболеваний с COVID-19

Новые данные показали, что респираторные вирусные инфекции могут повышать риск аутоиммунного воспалительного артрита [6]. Кроме того, инфекции могут обострить заболевание у пациентов с воспалительным артритом [7]. Таким образом, инфекция SARS-CoV-2 может потенциально способствовать развитию РЗ или вспышкам заболевания. Пока доступно мало информации, и слишком рано прогнозировать прямую связь между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием РЗ [8]. Однако, учитывая существующие доказательства, можно предположить, что COVID-19 может играть роль причины в развитии РЗ или может усугублять осложнения РЗ. Предполагалось, что дыхательные пути являются основным местом заражения SARS-CoV-2; однако скелетные мышцы, синовиальная оболочка и кортикальная кость являются другими возможными местами прямого заражения SARS-CoV-2 [9]. При анализе изображений пациентов с COVID-19 были обнаружены различные анатомические уровни аномалий опорно-двигательного аппарата в мышцах, костях и суставах [10]. Миалгия была идентифицирована как основное клиническое проявление проявлений скелетных мышц при инфекции SARS-CoV-2 [11]. Он также может выступать в качестве важного прогностического фактора тяжести инфекции SARS-CoV-2 [12]. Из-за развивающейся природы COVID-19 механистическое понимание проявлений в скелетных мышцах еще предстоит четко интерпретировать. Однако считается, что атрофия мышечных волокон, спорадический и очаговый некроз мышечных волокон и инфильтрация иммунных клеток являются этиологическими факторами, участвующими в повреждении скелетных мышц во время коронавирусной инфекции [9]. Системная активация провоспалительных молекул потенциально может способствовать протеолизу мышечных волокон и снижению синтеза белка [9]. Повреждение мышц рассматривается как важный фактор заболеваемости и смертности, вызванных РЗ [13]. Костные и суставные проявления имеют широкий спектр при COVID-19 с общей вирусной артралгией [14]. Сообщалось, что около 27% пациентов испытывают боль в суставах даже после выздоровления от заболевания COVID-19 [15]. Артралгия у пациентов с COVID-19 чаще возникает наряду с миалгией. Артралгия и снижение плотности костного мозга (BMD) также часто встречаются при инфекции SARS, особенно у пациентов, получающих лечение глюкокортикоидами [9]. Глюкокортикоиды также могут повышать риск развития остеонекроза, остеопороза и МПКТ у пациентов с COVID-19 [14]. Инфекция SARS-CoV-2 обычно запускает медиаторы воспаления,

включая хемокиновый лиганд 10 мотива C-X-C (CXCL10), интерлейкин (IL) -17 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), которые играют причинную роль в инициации остеокластогенеза и снижении дифференцировки и пролиферации остеобластов, что приводит к в результате чистого снижения МПК [9]. Кроме того, активация IL-1 β , IL-6 и TNF- α во время инфекции SARS-CoV-2 может способствовать прогрессированию артралгий или остеоартрита, вызывая хондролиз по механизму, зависящему от воспаления [9]. Активация IL-1, IL-6 и TNF- α также связана с дегенерацией суставов и активацией синовиальных клеток при различных ревматоидных патологиях.

Может ли инфекция SARS-CoV-2 вызвать ревматоидные заболевания?

В целом, вирусы могут вызывать артрит либо путем прямой колонизации в суставах, либо в результате аберрантных реакций иммунного воспаления, возникающих в ответ хозяина на инфекцию. В более ранних отчетах упоминалось, что респираторные вирусы могут быть связаны с развитием ревматоидных заболеваний (P3) [7]. Более того, свидетельства инфекции SARS-CoV-2 при ревматических и аутоиммунных проявлениях не редкость [16]. Возникновение артрита после заражения SARS-CoV-2 было постулировано ранее [17]. Дерксен и его коллеги сообщили, что у 3 из 61 COVID-19-позитивных пациентов после заражения развился полиартрит, напоминающий обычный РА; однако они не обнаружили какого-либо увеличения серопревалентности антител к цитруллинированному пептиду (ACPA) [18]. Таким образом, спровоцированная COVID-19 гиперактивация иммунно-воспалительного ответа может служить потенциальным причинным фактором развития P3 через независимый от цитруллинации путь. В недавнем отчете Перро и его коллеги впервые упомянули случай развития ACPA-положительного ревматоидного артрита (РА) сразу после заражения SARS-CoV-2, что еще больше усугубляет симптомы P3 [19]. В другом отчете Roongta сообщили о случае серопозитивного РА после заражения SARS-CoV-2, который был упомянут как шестой случай проявления серопозитивного РА, вызванного COVID-19. У всех шести пациентов была отрицательная серология до заражения [20]. Несмотря на то, что в доступных клинических отчетах сообщалось о нескольких случаях развития P3 после COVID-19, требуется больше информации, чтобы узнать, связано ли проявление P3 после заражения SARS-CoV-2 или это совпадение.

Может ли P3 увеличить риск заражения COVID-19?

Появляющиеся данные показали, что пациенты с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями более уязвимы для тяжелых инфекций SARS-CoV-2, чем у населения в целом, которые могут возникнуть из-за их иммунной дисфункции и как следствие терапии иммунодепрессантами [21]. Накопленные данные семи исследований "случай-контроль" показали, что распространенность симптоматического COVID-19 почти в два раза выше у пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями по сравнению с общей популяцией [22]. В большой всемирной серии случаев пациентов с ревматоидными заболеваниями тяжесть и смертность от COVID-19 были значительно выше у пациентов с P3 по сравнению с общей популяцией [23]. Согласно реестру глобального ревматологического альянса COVID-19 (GRA), из 7263 случаев COVID-19 у 2956 пациентов был зарегистрирован РА, что составляет 40,7% [24]. Другие исследования

согласуются с этими наблюдениями и показали, что пациенты с РЗ более восприимчивы к заражению SARS-CoV-2 [25]. Считается, что терапия иммунодепрессантами в значительной степени связана с риском заражения SARS-CoV-2 [22]. Напротив, перекрестное исследование EUROCOVIMID показало, что ни иммуноопосредованные воспалительные заболевания, ни терапия иммунодепрессантами не могут привести к каким-либо значительным изменениям в тяжести и смертности от COVID-19 по сравнению с общей популяцией [22]. Симмон и его коллеги утверждали, что лечение антицитокиновыми препаратами представляет собой низкую распространенность сероконверсии COVID-19 у пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями [26]. Однако этот защитный механизм еще предстоит четко расшифровать. Учитывая большинство клинических данных, разумно упомянуть, что пациенты с РЗ подвергаются повышенному риску заражения SARS-CoV-2 и развития серьезных заболеваний, вызванных COVID-19.

Может ли РЗ ухудшить результаты COVID-19?

У пациентов с РЗ чаще наблюдаются сопутствующие заболевания, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и диабет [29]. Таким образом, пациенты с РЗ всегда подвергаются высокому риску тяжести и смерти от COVID-19 по сравнению с пациентами без РЗ. Лечение РЗ также может способствовать развитию COVID-19. В исследовании с участием 103 пациентов с воспалительным артритом (РА и спондилоартритом) Хаберман и его коллеги пришли к выводу, что терапия иммунодепрессантами может ухудшить исходы COVID-19 по сравнению с пациентами, получающими ингибиторы цитокинов [30]. О подобных наблюдениях сообщали другие [7,26]. Кроме того, также было продемонстрировано, что РЗ может усугубляться инфекцией из-за ятрогенного эффекта иммунодепрессантов [7]. Таким образом, можно сказать, что РЗ представляет потенциальную угрозу ухудшения исходов COVID-19 и увеличивает риск смерти и госпитализации, связанных с COVID-19.

Иммуновоспалительная активность при инфекции SARS-CoV-2 и РЗ

При заражении SARS-CoV-2 инфицированные клетки-хозяева быстро запускают как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции, которые служат начальной линией защиты от COVID-19 [31]. CD8 + цитотоксические Т-лимфоциты могут распознавать структурные белки SARS-CoV-2, представленные инфицированными эпителиальными клетками, и индуцировать апоптоз клеток-мишеней вируса путем высвобождения проапоптотических факторов, таких как перфорин и гранзимы [32]. CD4 + хелперные Т-клетки вносят вклад в общий адаптивный ответ, помогая цитотоксическим Т-клеткам. При заражении CD4 + хелперные Т-клетки рекрутируют Т-хелперные (Th) 1 клетки и способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые, в свою очередь, продуцируют специфические антитела против SARS-CoV-2 [32]. Кроме того, CD4 + и CD8 + Т-клетки продуцируют интерферон I типа (IFN), который действует совместно с противовирусными антителами для нейтрализации SARS-CoV-2 [31]. Однако иммунные ответы, опосредованные Т-клетками, зависят от микроокружения цитокинов, опосредуемого

антигенпрезентирующими клетками (APC). Дисфункциональный иммунный ответ в сочетании с лимфопенией вызывает тяжелые легочные и другие системные повреждения и потенциально приводит к смерти, вызывая гиперовоспалительное состояние, опосредованное массивным высвобождением цитокинов и хемокинов [31]. Это явление называют “цитокиновым штормом”. SARS-CoV-2 может вызвать активацию каспазы 1 посредством усиления регуляции пиринового домена семейства NLR, содержащего 3 (NLRP3) инфламмасому, которая впоследствии индуцирует пироптоз лимфоцитов путем рекрутирования IL-1 β и IL-18 [33]. Сообщалось о значительном снижении количества Т-хелперов памяти и регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 [31]. Иммунологическая основа тяжелого патогенеза COVID-19 может быть связана с развитием патогенных фенотипов Т-клеток и массивной продукцией провоспалительных медиаторов. Инфекция SARS-CoV-2 может отклонить приверженность CD4 + Т-лимфоцитов к патогенному иммунофенотипу клеток Th1, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [34]. Эта гиперовоспалительная среда может впоследствии способствовать дифференцировке моноцитов в макрофаги или APC, поддерживая секрецию IL-6 [34]. Избыток системного IL-6 способствует выработке С-реактивного белка, ухудшает иммунофизиологическую функцию Th1-клеток против SARS-CoV-2 и ингибирует физиологическое действие CD8 + Т и естественных киллеров (NK) [31]. После проникновения в легочную ткань SARS-CoV-2 достигает APCs и способствует дифференцировке Th0-клеток в Th17-лимфоциты, что впоследствии запускает выработку IL-17. Следовательно, IL-17 способствует активации макрофагов и привлечению нейтрофилов, что затем способствует нейтрофильному воспалению и подавляет адаптивные иммунные реакции против вируса [31]. Несколько сопутствующих заболеваний способствуют такому иммунопатологическому колебанию гиперактивации Th17 / IL-17 у пациентов с COVID-19 [35]. Новые данные показали, что повышенные уровни цитокинов в плазме, таких как IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, IL-18, TNF- α , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), колония гранулоцитов-макрофагов-стимулирующий фактор (GM-CSF), IFN- γ и др. и хемокины (CXCL-8, CXCL-10, CCL-1, CCL-2, CCL-3, CCL-4 и др.) Напрямую связаны с тяжестью COVID-19 [36,37].

Иммунологически РЗ характеризуются дисфункциональным врожденным иммунитетом, адаптивным иммунитетом против “собственных” антигенов и нарушением регуляции в системе цитокинов. Разберем механизм на примере ревматоидного артрита. CD4 + Т-клетки способствуют хроническому аутоиммунному ответу РА посредством антигенной активации наивных CD8 + Т-клеток, что, в свою очередь, вызывает воспаление посредством массивной продукции провоспалительных медиаторов [38]. TNF- α , IL-1 β и IL-6 играют решающую роль в стимулировании воспаления суставов при РА [39]. Была раскрыта роль CD4 + Т-клеток в индуцировании хронического воспаления в суставах у пациентов с РА [38]. Новые данные свидетельствуют о преобладающей роли Th-клеток в патогенезе РА [39]. Гиперактивация Th1 при РА запускает секрецию провоспалительных медиаторов, таких как IFN- γ , IL-2 и TNF- α [40]. Кроме того, клетки Th1 могут привлекать макрофаги для выполнения функций APC. Клетки Th2 также играют важную роль в патогенезе РА, которые способствуют дифференцировке В-лимфоцитов с образованием антител (IgE) [38]. Кроме того, ось Th17 / IL-17 играет центральную роль в патогенезе РА [38]. IL-17

усиливает продукцию IL-6, IL-8, VEGF-A и матриксных металлопротеиназ (MMP-1 и -3) в фибробластах синовиальной оболочки при РА [38] (рисунок 2). Повышенный уровень провоспалительных цитокинов в плазме (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-16, IL-17, IL-18, TNF- α , GM-CSF, IFN- γ и др.) ихемокины (CXCL-8, CXCL-10, CCL-1, CCL-2, CCL-3, CCL-4, CCL-5 и др.) остаются диагностическим признаком у пациентов с РА [41]. Таким образом, разумно заключить, что патофизиология как инфекции SARS-CoV-2, так и РА, и ревматоидных заболеваний в целом, имеет сходный механистический путь аберрантного иммунного ответа, приводящего к гиперактивации цитокиново-хемокиновой оси.

Механистическое сходство между инфекцией SARS-COV-2 и РЗ

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)-зависимый путь

Иммуновоспалительные нарушения могут быть связаны с дисбалансом ACE / ACE2 [42]. АПФ способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, в то время как ACE2 катализирует превращение ангиотензина II в ангиотензин 1-7, который проявляет противовоспалительный, антифиброзный, антиапоптотический, антипролиферативный и вазорелаксационный эффекты. ACE2 поддерживает гомеостаз ренин-ангиотензиновой системы (РАС) для восстановления нормальных физиологических процессов в важнейших тканях / органах. Роль ACE2 в инфекции SARS-CoV-2 сама по себе является иронией. ACE2 как рецептор служит потенциальной клеточной мишенью для проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени [43]. Связывание ACE2 имеет важное значение для проникновения SARS-CoV-2 в клетки-хозяева; однако недавние данные показали ключевую роль гепарансульфата в облегчении их взаимодействия и, таким образом, потенцировании проникновения клеток SARS-CoV-2 и инфицирования [44,45]. Напротив, ACE2 в качестве фермента играет защитную роль при инфекции SARS-CoV-2 [43]. S-белок SARS-CoV-2 связывается с ACE2, что приводит к подавлению экспрессии ACE2 и способствует патогенезу COVID-19 [46]. Ингибирование ИАПФ2 / ангиотензин-1-7 активирует каскад фибросаркомы с быстрым ускорением (Raf) / митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), который, в свою очередь, передает идентичные патологические сигналы как при COVID-19, так и при РЗ [47]. Было предложено, чтобы активаторы ACE2 при лечении COVID-19 давали двойные преимущества: во-первых, путем ингибирования связывания S-белка SARS-CoV-2 с ACE2 и, во-вторых, обеспечивая защитный эффект фермента ACE2 [48]. Активация ACE2 также может быть полезной при РЗ, что может смягчить воспаление, сужение сосудов, окислительный стресс, апоптоз, пролиферацию и миграцию в синовиальной ткани. Активация АПФ способствует накоплению ангиотензина II, который может быть патологически вовлечен как в COVID-19, так и в РЗ. Известно, что в условиях воспаления ангиотензин II вызывает воспалительные реакции и проницаемость сосудов, усиливая выработку простагландинов и VEGF [49]. Эти медиаторы воспаления дополнительно поддерживают активацию ядерного фактора каппа-усилителя легких цепей активированных В-клеток (NF- κ B), который усиливает воспалительные реакции и способствует проникновению воспалительных клеток в поврежденные ткани [49]. Более того, ангиотензин II может способствовать пролиферации и активации лимфоцитов, а также образованию свободных радикалов в лейкоцитах [50]. Считается, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов

ангиотензина полезны при COVID-19, задерживая связывание SARS-CoV-2 путем активации ACE2 и повышая доступность ангиотензина-1-7 [48]. Фармакологическое ингибирование АПФ и ангиотензина II может снизить риск смертности у пациентов с COVID-19 [49]. Ингибиторы АПФ ограничивают выработку провоспалительных цитокинов путем подавления активации NF-κB, и этот противовоспалительный механизм может быть эффективным против обоих заболеваний [51]. Доказано, что ингибиторы АПФ улучшают функцию эндотелия сосудов у пациентов с РЗ [50]. Таким образом, можно сказать, что и COVID-19, и РА имеют общий механистический путь иммунопатогенеза, опосредованный aberrантной активностью ACE / ACE2.

Путь, опосредованный макрофагами

Макрофаги, присутствующие в бронхиальной и синовиальной тканях, неоднородны. Здоровые легкие представляют собой альвеолярные макрофаги, экспрессирующие белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4), который помогает поддерживать газообмен и соответствие требованиям. Во время инфекции SARS-CoV-2 количество экспрессирующих FABP4 (положительных FABP4) альвеолярных макрофагов существенно уменьшается, и, таким образом, нарушается газообмен [52]. Жидкости для бронхоальвеолярного лаважа, полученные от пациентов с COVID-19, содержат более различные типы макрофагов, чем резидентные макрофаги, присутствующие в здоровых альвеолах [53]. Альвеолярная ткань пациентов с COVID-19 в избытке представляет два отдельных кластера макрофагов, экспрессирующих фиколин-1 (FCN1), которые можно дифференцировать по их относительной экспрессии секретируемого фосфопротеина 1 / остеопонтина (SPP1) [53]. Аналогичным образом, синовиальная ткань также представляет различные подгруппы макрофагов у пациентов с РЗ по сравнению со здоровыми людьми [54]. В здоровых суставах кластеры макрофагов, экспрессирующие запуск рецепторов, на миелоидных клетках 2 (TREM2), таких как TREM2 high и TREM2 low, в сочетании с макрофагами, экспрессирующими бета-рецептор фолата (FOLR2) и рецептор гиалуроновой кислоты 1 эндотелия лимфатических сосудов (LYVE1), образуют синовиальную выстилку. Макрофаги, экспрессирующие FOLR2 в сочетании с LYVE1, ингибитором связывания ДНК 2 (ID2) или молекулой межклеточной адгезии 1 (ICAM1), образуют подкладку синовиальной оболочки. По сравнению со здоровыми суставами, синовиальная ткань пациентов с РЗ дополнительно представляет два различных типа кластеров макрофагов: один с высокой экспрессией CD48 и S100A12 (S100 кальций-связывающий белок A12 / калгранулин C), в то время как другой экспрессирует как CD48, так и SPP1. Было обнаружено, что как CD48 с высоким S100A12-положительным, так и CD48-положительные SPP1-положительные кластеры макрофагов связаны с патогенезом РА посредством продуцирования провоспалительных медиаторов, таких как IL-1β, IL-6, TNF-α, MMPs и хемокины, и индуцируют патогенез в прилегающей стромальной ткани [53]. FCN-позитивные и FCN-позитивные SPP1-позитивные макрофаги в бронхоальвеолярных промывочных жидкостях от пациентов с COVID-19 имеют общую транскрипционную гомологию с патогенными кластерами макрофагов с высоким содержанием CD48 S100A12 и CD48-позитивными SPP1-позитивными кластерами макрофагов в синовиальной ткани пациентов с РА (рисунок 4) [53]. Кроме того, оба имеют схожие функциональные характеристики в соответствующих тканях [53]. Аналогичным образом, FABP4-позитивные альвеолярные макрофаги в

бронхоальвеолярных промывочных жидкостях от здоровых людей имеют транскрипционную и функциональную гомологию с TREM2, экспрессирующими синовиальные макрофаги в здоровых суставах (рисунок 4) [53]. Как положительные по TREM2, так и положительные по FOLR2, положительные по LYVE1 макрофаги устраняют воспаление путем активации противовоспалительных медиаторов и репарации стромальных клеток путем рекрутирования тирозинкиназы рецептора Mer (MerTK) и ее лиганда, специфичного для остановки роста предшественника белка 6 (GAS6) [53]. MerTK, член семейства TAM с его лигандами GAS6 и витамин К-зависимым белком S (PROS1), способствует облегчению воспаления. FABP4-позитивные макрофаги экспрессируют тирозинкиназу рецептора Axl (Axl) и PROS1, что помогает снизить тяжесть COVID-19. Как FABP4-позитивные, так и TREM2-позитивные макрофаги выполняют сходную функциональную роль гомеостатического тормоза воспаления в альвеолярных и синовиальных тканях соответственно. Взятые вместе, альвеолярные макрофаги у здоровых людей имеют сходство с макрофагами в синовиальной ткани здоровых людей. Аналогичным образом, макрофаги в альвеолярной ткани пациентов с COVID-19 гомологичны макрофагам синовиальных макрофагов у пациентов с РЗ. Таким образом, как инфекция SARS-CoV-2, так и РЗ имеют общий механистический путь иммунопатогенеза, обусловленный активностью аналогичных кластеров макрофагов.

Рекомендации по противоревматическим препаратам в условиях COVID-19

Пациенты с РЗ обычно имеют ослабленную иммунную систему, что делает их восприимчивыми к инфекции SARS-CoV-2 [25]. Лечение иммунодепрессантами может еще больше увеличить риск заражения SARS-CoV-2 [22]. Кроме того, клинические особенности вспышек РА и инфекции SARS-CoV-2 часто пересекаются [29]. У пациентов с РЗ- и COVID-19-положительными симптомами наблюдаются некоторые общие симптомы, такие как артралгия, миалгия и другие воспалительные заболевания. Интерстициальное заболевание легких, вызванное РЗ, часто имитирует симптомы COVID-19. Более того, пациенты с РЗ часто представляют все больше свидетельств сопутствующих заболеваний [55]. Таким образом, само клиническое ведение РЗ является сложной задачей в нынешних условиях COVID-19. Среди возможных терапевтических вариантов против ревматизма рекомендовали несколько рекомендаций, касающихся использования лекарств от РЗ во время пандемии COVID-19 [56,57]. Глюкокортикоиды были рекомендованы в минимально возможной дозе даже в случаях, положительных по COVID-19, и внезапная отмена не рекомендуется. Было предложено продолжать прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), если только тяжелые последствия COVID-19 не затрагивают несколько органов. Среди модифицирующих заболевание противоревматических препаратов (ПВП) было рекомендовано продолжать прием обычных синтетических ПВП; однако рекомендуется избегать приема лефлуномида, метотрексата и сульфасалазина при подозрении или подтверждении случаев COVID-19. При подозрении или подтвержденных случаях COVID-19 рекомендовано прекратить прием всех биологических препаратов для лечения ПВП, за исключением ингибиторов IL-6, и всех целевых синтетических препаратов для лечения ПВП (TSDMARD). Что касается повторного назначения, рекомендовано возобновить прием этих препаратов в течение 7-14 дней после устранения симптомов или в течение 10-17

дней после положительного отчета для симптоматических и бессимптомных пациентов, соответственно [55]. Однако возобновление лечения требуется на индивидуальной основе для пациентов, выздоравливающих после серьезного заболевания [56]. Таким образом, коррекция медикаментозного лечения должна проводиться на индивидуальной основе с учетом тяжести заболевания, и особое внимание должно уделяться рекомендациям по использованию противоревматических препаратов в условиях COVID-19.

Проблемы с противоревматическими средствами в условиях COVID-19

Несмотря на это, не было установлено прямой связи между специфическим лечением РЗ и развитием или исходами COVID-19, и в некоторых отчетах утверждалось, что пациенты с РА имеют повышенный риск серьезных инфекций. Накопленные данные показали защитную роль глюкокортикоидов при COVID-19, которая преимущественно опосредуется их иммуносупрессивным действием для подавления гипервоспалительных состояний на поздних стадиях инфекции SARS-CoV-2 [29]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала лечение глюкокортикоидами в тяжелых / критических случаях COVID-19. Напротив, Рассел и его коллеги утверждали, что глюкокортикоиды клинически неэффективны против повреждения легких COVID-19 [58]. Более того, в отчете утверждается, что умеренная или высокая доза глюкокортикоидов может увеличить риск неблагоприятных исходов [59]. В небольшой группе Хаберман и его коллеги также обнаружили, что лечение глюкокортикоидами ухудшает исходы COVID-19 у пациентов с воспалительным артритом [30]. Согласно данным Глобального альянса ревматологов и другим отчетам, глюкокортикоиды (≥ 10 мг / сут) связаны с увеличением частоты госпитализаций по поводу COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями [23]. Глюкокортикоиды в высоких дозах рассматриваются как потенциальный фактор риска для пациентов с COVID-19, представляющих ревматические заболевания [60]. Пациентам с РЗ, хронически получающим глюкокортикоиды, было рекомендовано избегать резкой отмены препаратов даже после заражения SARS-CoV-2 и продолжать лечение глюкокортикоидами с минимально возможными дозами [25]. Таким образом, доза глюкокортикоидов имеет решающее значение в этом аспекте.

В некоторых сообщениях утверждалось, что применение НПВС не вызывает каких-либо серьезных побочных проявлений у пациентов с COVID-19 [61]. Роль НПВС в течении вирусных инфекций все еще остается спорной. Недавние доклинические данные показали, что, хотя НПВС могут подавлять воспалительную реакцию при инфекции SARS-CoV-2, они одновременно ослабляют гуморальный иммунный ответ против инфекции SARS-CoV-2, подавляя выработку защитных антител [62]. Кроме того, ибупрофен и кетопрофен могут увеличить риск вторичных инфекций [63]. Напротив, в некоторых наблюдениях приводились доводы в пользу негативного воздействия ибупрофена и других НПВС в условиях COVID-19 и упоминались их профилактические эффекты при COVID-19 [64,65]. Хотя ибупрофен может активировать ACE2, который служит воротами для инфекции SARS-CoV-2, он одновременно поддерживает противовоспалительную активность Ras в легких и уменьшает интернализацию белка-шипа SARS-COV-2, подавляя домен металлопептидазы ADAM 17 (ADAM17) и трансмембранную протеазу серин 2 (TMPRSS2). мероприятия [64,65]. Французское

общество фармакологии и терапии рекомендовало избегать применения НПВС для симптоматического лечения в нетяжелых случаях COVID-19 [65]. В недавнем ретроспективном многоцентровом обсервационном исследовании было обнаружено, что неселективные ингибиторы ЦОГ (аспирин и ацетаминофен) связаны с увеличением тяжести и смертности у пациентов с COVID-19, включая пациентов с уже существующим артритом [66]. Лихорадка рассматривается как один из признаков инфекции SARS-CoV-2. Таким образом, использование НПВП в условиях COVID-19 может задержать диагностику инфекции SARS-CoV-2 из-за их жаропонижающего действия. Однако было обнаружено, что лечение селективными ингибиторами ЦОГ-2 (диклофенак, мелоксикам и целекоксиб) не связано с увеличением тяжести COVID-19 [66]. Таким образом, можно сказать, что эффекты НПВС представляют специфические для лекарств профили риска в условиях COVID-19, и не стоит упоминать их эффекты обобщенным образом в рамках одного класса.

Гидроксихлорохин и хлорохин обычно используются для лечения РЗ. Оба этих противомаларийных препарата оправдывают теоретические требования к эффективности против COVID-19 [67]. Таким образом, эти препараты изначально были включены в лечение COVID-19. Однако их последствия остаются противоречивыми при лечении COVID-19, и в разных клинических исследованиях сообщалось о разных наборах наблюдений [1]. Согласно предыдущему отчету, эти препараты не только неэффективны при лечении COVID-19, но и потенциально могут причинить больше вреда, чем пользы [29]. У пациентов, которые хронически получали гидроксихлорохин или хлорохин в качестве препаратов против РЗ до пандемии COVID-19, не было никаких различий в исходах COVID-19 по сравнению с пациентами, которые не получали эти противомаларийные препараты [68]. Наблюдается все больше свидетельств смерти от COVID-19 из-за кардиотоксического эффекта (аритмии) этих препаратов, используемых при лечении COVID-19 [25,59,69]. Было обнаружено, что лечение хлорохином и гидроксихлорохином приводит к удлинению интервала QT почти у 10% пациентов с COVID-19 [1]. Таким образом, ВОЗ рекомендовала не использовать гидроксихлорохин и хлорохин для лечения COVID-19. Аналогичным образом, пациентам с РЗ во время активной инфекции SARS-CoV-2 было рекомендовано немедленно прекратить применение других препаратов, таких как лефлуномид, метотрексат и сульфасалазин.

Учитывая механистическое сходство между патогенезом РЗ и COVID-19, было высказано предположение, что препараты будут эффективны в условиях COVID-19. Однако влияние их в условиях COVID-19 остается весьма противоречивым. По данным ВОЗ, у пациентов с РЗ, получавших препараты, такие как тоцилизумаб, ритуксимаб и ингибиторы TNF, повышается риск заражения SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, получавшими csDMARDs [29]. Напротив, другие не согласились с утверждением ВОЗ [25]. Согласно данным глобального реестра GRA, из 7263 положительных случаев COVID-19 среди ревматических пациентов 2188 (30,13%) пациентов получали лечение этими препаратами [24]. Теперь, что касается продолжения лечения такими препаратами у ревматических пациентов в состоянии COVID-19, было обнаружено, что терапия анти-TNF снижает тяжесть заболевания и смертность [71]. Данные глобального реестра GRA также утверждали, что использование лечения bDMARDs, пациентами с РА до заражения SARS-CoV-2 значительно снижает риск госпитализации

[24]. Лечение анти-IL-6 (тоцилизумабом) также имело положительные или неоднозначные результаты в отношении исходов COVID-19 [72]. Несмотря на рекомендации некоторых медицинских обществ против начала или продолжения bDMARDs (включая препараты против TNF) в местах, где COVID-19 циркулирует в сообществе, использование агентов, анти-IL-6, считается более безопасным [73]. В этом аспекте учитывалась тенденция препаратов против TNF повышать риск вирусной инфекции. Риск тяжелых и оппортунистических инфекций у пациентов с РЗ, получающих лечение tsDMARDs, примерно аналогичен риску bDMARDs в условиях COVID-19 [74]. Среди tsDMARDs ингибиторы янус-киназы (JAK), такие как барицитиниб, тофацитиниб и упадацитиниб, были изучены в различных исследованиях [74]. Новые данные показали, что ингибиторы JAK могут повышать риск венозной тромбоэмболии [75]. Было также обнаружено, что ингибиторы JAK ослабляют IFN-опосредованный противовирусный ответ и повышают риск вторичной инфекции [74]. Таким образом, медицинские ассоциации рекомендовали пациентам с РЗ временно приостановить прием tsDMARDs после воздействия COVID-19. Профилактическая отмена ПВП может одновременно повысить вероятность рецидива заболевания и неблагоприятных исходов у пациентов с РА [76]. Таким образом, для врачей было бы непростой задачей лечить пациентов с РА после заражения SARS-CoV-2, которые поддерживаются препаратами DMARD для лечения РЗ.

Наблюдение за пациентами с РА в условиях COVID-19

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 мониторинг пациентов с РЗ является серьезной проблемой для ревматологов. Известно, что пациенты с РА более восприимчивы к множеству инфекций, что не рекомендует регулярно посещать врачей во время лечения COVID-19. Карантин COVID-19 также помогает в решении этой проблемы. Таким образом, в отсутствие рутинной клинической оценки для ревматологов действительно непростая задача - следовать эффективному протоколу контроля заболеваний, чтобы уменьшить активность заболевания. Таким образом, ситуация вынудила ревматологов разработать эффективные стратегии для обеспечения оптимального ухода за пациентами. Недавние отчеты показали, что телемедицина набирает популярность в этой ситуации [95]. Это позволяет пациентам со стабильными состояниями заболевания сократить свои визиты в клинику за счет использования виртуальных консультаций с ревматологами. В Индии ревматологи предпочитают голосовое обслуживание по IP, за которым следуют видеоконсультации и электронные письма для оказания виртуальной помощи [96].

Обсуждение

Клинические особенности иммуновоспалительной активности в альвеолярных структурах, инфицированных SARS-CoV-2, имеют патологическое сходство с иммунореактивной активностью в суставах пациентов с РЗ. Возникновение локализованного острого воспаления, опосредованного чрезмерным высвобождением провоспалительных медиаторов, является отличительной чертой патогенеза заболевания в обоих случаях. Механистически дисфункциональный иммунный ответ вызывает гипervоспалительное состояние в альвеолярной ткани после инфекции SARS-CoV-2, называемой "цитокиновой бурей". В среде, обогащенной цитокинами,

SARS-CoV-2 вызывает пироптоз лимфоцитов, что приводит к снижению Th-клеток памяти и регуляторных Т-лимфоцитов. Кроме того, SARS-CoV-2 задействует APC для активации патогенных клеток Th17, что вызывает нейтрофильное воспаление и подавляет адаптивные иммунные реакции путем активации нейтрофилов. В "микросреде цитокинового шторма" CD4 + Т-клетки рекрутируют патогенные Th1-клетки, которые способствуют патогенезу COVID-19 посредством активации макрофагов. Иммунологически иммунная дисфункция против собственных "антигенов", а также нарушение регуляции цитокинов являются отличительными признаками РЗ. APC поддерживает активацию клеток Th2 и Th17 в лимфатическом узле. CD4 + Т-клетки в сочетании с наивными CD8 + Т-клетками индуцируют хронический аутоиммунный ответ и вызывают воспаление посредством активации Th1 / Th17 в синовиальной ткани. Активированная ось Th1 / IL-17 вызывает выработку провоспалительных медиаторов, активирует иммунные клетки и способствует дифференцировке В-лимфоцитов для выработки аутоантител в синовиальной ткани. В синовиальных фибробластах Th17 запускает выработку IL-17, который в дальнейшем способствует развитию остеокластов путем рекрутирования провоспалительных цитокинов, VEGF, RANKL, GM-CSF и MMPs. Таким образом, aberrantный иммунно-воспалительный ответ, приводящий к гиперактивации цитокино-хемокиновой оси, играет решающую роль в патогенезе как COVID-19, так и РЗ. С появлением новых доказательств того, что как РЗ, так и COVID-19 имеют сходные патологические механизмы в пораженных тканях, была поставлена задача расшифровать механистическое наложение между COVID-19 и иммунно-воспалительными особенностями РА. Как COVID-19, так и РЗ имеют общие механистические пути патогенеза, опосредованные aberrантной активностью ACE / ACE2, а также обусловленные активностью аналогичных кластеров макрофагов. Проникновение вируса в клетки-хозяева зависит от связывания ACE2 с белком-шипом SARS-CoV-2, что приводит к подавлению экспрессии белка ACE2. Подавление ACE2 и активация ACE в альвеолярных тканях и суставах имеют идентичный механистический путь патогенеза заболевания как при COVID-19, так и при РЗ, соответственно. Кроме того, альвеолярные макрофаги у пациентов с COVID-19 гомологичны макрофагам в суставах пациентов с РЗ, как показано на примере макрофагов в здоровой альвеолярной ткани и суставах, что убедительно свидетельствует о том, что и COVID-19, и РЗ имеют сходные механистические пути патогенеза заболевания, опосредуемого макрофагами.

Для эффективного терапевтического лечения использование противоревматических препаратов, таких как глюкокортикоиды, НПВС, csDMARD, bDMARD и TSDMARD, было критически рассмотрено наряду с их полезностью и противопоказаниями в условиях COVID-19. Хотя некоторые противоревматические препараты оказались многообещающими в определенных клинических условиях, для достижения их точного терапевтического применения у пациентов с РЗ, инфицированных SARS-CoV-2. Необходимо тщательное исследование. В значительной степени подчеркивалось признание иммуновоспалительного механизма патогенеза заболевания как при самих заболеваниях, так и при необходимости противоревматических и противовоспалительных препаратов. Учитывая тот факт, что некоторые противоревматические препараты не влияют на тяжесть / риск COVID-19, пациенты с РА могут продолжать принимать противоревматические препараты во время пандемии. Однако рекомендации пациентам с РЗ о том, следует ли прекратить

или продолжать прием противоревматических препаратов, требуют тщательного тестирования всех параметров, связанных с заболеванием, включая тяжесть, возраст и сопутствующие заболевания. В этом направлении мы определили неотложные проблемы и представили ключевые рекомендации различных профессиональных ревматологических ассоциаций относительно использования противоревматических препаратов в условиях COVID-19 для улучшения клинического ведения пациентов с РЗ. Наконец, был обсужден рутинный мониторинг пациентов с РЗ в условиях пандемии COVID-19 и новые перспективы телемедицины и виртуальных консультаций.

Выводы

В заключение, COVID-19 и РЗ имеют сходные иммуновоспалительные особенности патогенеза заболевания, реализуемые аналогичными механистическими путями. Однако лечение пациентов с РЗ в условиях COVID-19 само по себе является сложной задачей. Осуществление индивидуального клинического наблюдения за пациентами с РЗ с учетом тяжести заболевания и соответствующего исследования соотношения риска и пользы с учетом рекомендаций по использованию противоревматических препаратов в условиях COVID-19 различными профессиональными ассоциациями ревматологов станет оптимальной терапевтической стратегией для эффективного контроля заболевания во время пандемии COVID-19. Наконец, рекомендуется использовать виртуальные консультации пациентов со стабильной активностью РЗ в период этой пандемии, в то время как пациентам со вспышками РЗ рекомендуется принимать все меры предосторожности во время посещения клиник, чтобы предотвратить заражение / распространение инфекции SARS-CoV-2.

Список литературы

1. Kalra R.S., Tomar D., Meena A.S., Kandimalla R. SARS-CoV-2, ACE2, and Hydroxychloroquine: Cardiovascular Complications, Therapeutics, and Clinical Readouts in the Current Settings. *Pathogens*. 2020;9:546. doi: 10.3390/pathogens9070546. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020;16:465–470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Kalra R.S., Dhanjal J.K., Meena A.S., Kalel V.C., Dahiya S., Singh B., Dewanjee S., Kandimalla R. COVID-19, Neuropathology, and Aging: SARS-CoV-2 Neurological Infection, Mechanism, and Associated Complications. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:662786. doi: 10.3389/fnagi.2021.662786. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Mukarram M.S., Ishaq Ghauri M., Sethar S., Afsar N., Riaz A., Ishaq K. COVID-19: An Emerging Culprit of Inflammatory Arthritis. *Case Rep. Rheumatol.* 2021;2021:6610340. doi: 10.1155/2021/6610340. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Dewanjee S., Vallamkondu J., Kalra R.S., Puvvada N., Kandimalla R., Reddy P.H. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. *Mol. Neurobiol.* 2021;58:4694–4715. doi: 10.1007/s12035-021-02450-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Joo Y.B., Lim Y.H., Kim K.J., Park K.S., Park Y.J. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9.

- [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Favalli E.G., Ingegnoli F., De Lucia O., Cincinelli G., Cimaz R., Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun. Rev.* 2020;19:102523. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 8. D'Silva K.M., Wallace Z.S. COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33:255–261. doi: 10.1097/BOR.0000000000000786. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 9. Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M., Konnaris M.A., Piacentini A.N., Edon D.L., Toresdahl B.G., Rodeo S.A., Casey E.K., Mendias C.L. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J. Bone Jt. Surg. Am.* 2020;102:1197–1204. doi: 10.2106/JBJS.20.00847. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 10. Ramani S.L., Samet J., Franz C.K., Hsieh C., Nguyen C.V., Horbinski C., Deshmukh S. Musculoskeletal involvement of COVID-19: Review of imaging. *Skelet. Radiol.* 2021;50:1763–1773. doi: 10.1007/s00256-021-03734-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 11. Huang Y., Tu M., Wang S., Chen S., Zhou W., Chen D., Zhou L., Wang M., Zhao Y., Zeng W., et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020;36:101606. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101606. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 12. Zhang B., Zhang S. Corticosteroid-Induced Osteonecrosis in COVID-19: A Call for Caution. *J. Bone Miner. Res.* 2020;35:1828–1829. doi: 10.1002/jbmr.4136. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 13. Steinz M.M., Santos-Alves E., Lanner J.T. Skeletal muscle redox signaling in rheumatoid arthritis. *Clin. Sci.* 2020;134:2835–2850. doi: 10.1042/CS20190728. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 14. Vaishya R., Jain V.K., Iyengar K.P. Musculoskeletal manifestations of COVID-19. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2021;17:280–281. doi: 10.1016/j.jcot.2021.03.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 15. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 16. Tang K.T., Hsu B.C., Chen D.Y. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Front. Immunol.* 2021;12:645013. doi: 10.3389/fimmu.2021.645013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 17. Parisi S., Borrelli R., Bianchi S., Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e655–e657. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 18. Derksen V.F.A.M., Kissel T., Lamers-Karnebeek F.B.G., van der Bijl A.E., Venhuizen A.C., Huizinga T.W.J., Toes R.E.M., Roukens A.H.E., van der Woude D. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: Coincidence or connected? *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80:1096–1098. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219859. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 19. Perrot L., Hemon M., Busnel J.M., Muis-Pistor O., Picard C., Zandotti C., Pham T., Roudier J., Desplat-Jego S., Balandraud N. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:e6–e8. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30396-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Roongta R., Chattopadhyay A., Ghosh A. Correspondence on Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: Coincidence or connected? *Ann. Rheum. Dis.* 2021 doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220479. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Saadoun D., Vieira M., Vautier M., Baraliakos X., Andreica I., da Silva J.A.P., Sousa M., Luis M., Khmelinskii N., Gracia J.M.A., et al. SARS-CoV-2 outbreak in immune-mediated inflammatory diseases: The Euro-COVIMID multicentre cross-sectional study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:e481-e488. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00112-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;80:384-391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Hyrich K.L., Machado P.M. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17:71-72. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance Global Registry. [(accessed on 18 May 2021)]. Available online: <https://rheum-covid.org/updates/combined-data.html>
25. Favalli E.G., Maioli G., Biggioggero M., Caporali R. Clinical management of patients with rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2021;17:561-571. doi: 10.1080/1744666X.2021.1908887. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Simon D., Tascilar K., Krönke G., Kleyer A., Zaiss M.M., Hepp F., Meder C., Atreya R., Klenske E., Dietrich P., et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nat. Commun.* 2020;11:3774. doi: 10.1038/s41467-020-17703-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Topless R.K., Phipps-Green A., Leask M., Dalbeth N., Stamp L.K., Robinson P.C., Merriman T.R. Gout, Rheumatoid Arthritis, and the Risk of Death Related to Coronavirus Disease 2019: An Analysis of the UK Biobank. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3:333-340. doi: 10.1002/acr2.11252. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Roongta R., Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin. Rheumatol.* 2020;39:3237-3244. doi: 10.1007/s10067-020-05358-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Haberman R.H., Castillo R., Chen A., Yan D., Ramirez D., Sekar V., Lesser R., Solomon G., Neimann A.L., Blank R.B., et al. COVID-19 in Patients With Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1981-1989. doi: 10.1002/art.41456. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Pelaia C., Calabrese C., Garofalo E., Bruni A., Vatrella A., Pelaia G. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:3059. doi: 10.3390/ijms22063059. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

32. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggemann M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75:1564-1581. doi: 10.1111/all.14364. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Ratajczak M.Z., Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine "storm" and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 2020;34:1726-1729. doi: 10.1038/s41375-020-0887-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020;7:998-1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Orlov M., Wander P.L., Morrell E.D., Mikacenic C., Wurfel M.M. A Case for Targeting Th17 Cells and IL-17A in SARS-CoV-2 Infections. *J. Immunol.* 2020;205:892-898. doi: 10.4049/jimmunol.2000554. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62-75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Pum A., Ennemoser M., Adage T., Kungl A.J. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections-Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021;11:91. doi: 10.3390/biom11010091. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Yap H.Y., Tee S.Z., Wong M.M., Chow S.K., Peh S.C., Teow S.Y. Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. *Cells*. 2018;7:161. doi: 10.3390/cells7100161. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Araki Y., Mimura T. The Mechanisms Underlying Chronic Inflammation in Rheumatoid Arthritis from the Perspective of the Epigenetic Landscape. *J. Immunol. Res.* 2016;2016:6290682. doi: 10.1155/2016/6290682. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Meednu N., Zhang H., Owen T., Sun W., Wang V., Cistrone C., Rangel-Moreno J., Xing L., Anolik J.H. Production of RANKL by Memory B Cells: A Link Between B Cells and Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:805-816. doi: 10.1002/art.39489. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Elemam N.M., Hannawi S., Maghazachi A.A. Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Rheumatoid Arthritis. *Immunotargets Ther.* 2020;9:43-56. doi: 10.2147/ITT.S243636. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Zhu Z., Cai T., Fan L., Lou K., Hua X., Huang Z., Gao G. The potential role of serum angiotensin-converting enzyme in coronavirus disease 2019. *BMC Infect. Dis.* 2020;20:883. doi: 10.1186/s12879-020-05619-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Ni W., Yang X., Yang D., Bao J., Li R., Xiao Y., Hou C., Wang H., Liu J., Yang D., et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit. Care*. 2020;24:422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Clausen T.M., Sandoval D.R., Spliid C.B., Pihl J., Perrett H.R., Painter C.D., Narayanan A., Majowicz S.A., Kwong E.M., McVicar R.N., et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*. 2020;183:1043-1057. doi:

- 10.1016/j.cell.2020.09.033. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Choudhary S., Sharma K., Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb. Pathog.* 2021;150:104673. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104673. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Kalra R.S., Kandimalla R. Engaging the spikes: Heparan sulfate facilitates SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 and potentiates viral infection. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2021;6:39. doi: 10.1038/s41392-021-00470-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Conti P., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Kritas S.K., Frydas I., Younes A., Ronconi G. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: A promising inhibitory strategy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020;34:1971–1975. doi: 10.23812/20-1-E. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Rodríguez-Puertas R. ACE2 activators for the treatment of COVID 19 patients. *J. Med. Virol.* 2020;92:1701–1702. doi: 10.1002/jmv.25992. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Wong M.C.S., Wong S., Huang J., Yan B. Relating angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers with incidence or mortality of COVID-19. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3119–3123. doi: 10.1002/ehf2.12952. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Chang Y., Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;179:137–145. doi: 10.1111/cei.12467. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Najafi S., Rajaei E., Moallemian R., Nokhostin F. The potential similarities of COVID-19 and autoimmune disease pathogenesis and therapeutic options: New insights approach. *Clin. Rheumatol.* 2020;39:3223–3235. doi: 10.1007/s10067-020-05376-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Mirastschijski U., Dembinski R., Maedler K. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Front. Med.* 2020;7:254. doi: 10.3389/fmed.2020.00254. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. MacDonald L., Alivernini S., Tolusso B., Elmesmari A., Somma D., Perniola S., Paglionico A., Petricca L., Bosello S.L., Carfi A., et al. COVID-19 and RA share an SPP1 myeloid pathway that drives PD-L1+ neutrophils and CD14+ monocytes. *JCI Insight.* 2021;6:e147413. doi: 10.1172/jci.insight.147413. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Alivernini S., MacDonald L., Elmesmari A., Finlay S., Tolusso B., Gigante M.R., Petricca L., Di Mario C., Bui L., Perniola S., et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 2020;26:1295–1306. doi: 10.1038/s41591-020-0939-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Dougados M., Soubrier M., Antunez A., Balint P., Balsa A., Buch M.H., Casado G., Detert J., El-Zorkany B., Emery P., et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA) *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Mikuls T.R., Johnson S.R., Fraenkel L., Arasaratnam R.J., Baden L.R., Bermas B.L., Chatham W., Cohen S., Costenbader K., Gravallese E.M., et al. American College of

- Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1241-1251. doi: 10.1002/art.41301. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Landewé R.B., Machado P.M., Kroon F., Bijlsma H.W., Burmester G.R., Carmona L., Combe B., Galli M., Gossec L., Iagnocco A., et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:851-858. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217877. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. 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. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A., Lawson-Tovey S., Liew J.W., Ljung L., Mateus E.F., Richez C., Santos M.J., Schmajuk G., et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80:930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Hyrich K.L., Gianfrancesco M., Machado P.M., Yazdany J., Robinson P.C. Rheumatic disease activity, glucocorticoid use and COVID-19. Response to: 'Comment on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco et al. Disease activity, rather than glucocorticoid therapy, may be associated with COVID-19 severity in patients with rheumatic musculoskeletal diseases' by Giollo et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218910. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Abu Esba L.C., Alqahtani R.A., Thomas A., Shamas N., Alswaidan L., Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect. Dis. Ther.* 2021;10:253-268. doi: 10.1007/s40121-020-00363-w. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Chen J.S., Alfajaro M.M., Chow R.D., Wei J., Filler R.B., Eisenbarth S.C., Wilen C.B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J. Virol.* 2021;95:e00014-e00021. doi: 10.1128/JVI.00014-21. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Micallef J., Soeiro T., Jonville-Béra A.P., French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT) Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Thérapie.* 2020;75:355-362. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Valenzuela R., Pedrosa M.A., Garrido-Gil P., Labandeira C.M., Navarro G., Franco R., Rodriguez-Perez A.I., Labandeira-Garcia J.L. Interactions between ibuprofen, ACE2, renin-angiotensin system, and spike protein in the lung. Implications for COVID-19. *Clin. Transl. Med.* 2021;11:e371. doi: 10.1002/ctm2.371. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Zolk O., Hafner S., Schmidt C.Q., German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT) COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: No need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2020;393:1131-1135. doi:

- 10.1007/s00210-020-01890-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Reese J.T., Coleman B., Chan L., Blau H., Callahan T.J., Cappelletti L., Fontana T., Bradwell K.R., Harris N.L., Casiraghi E., et al. Cyclooxygenase inhibitor use is associated with increased COVID-19 severity. *medRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.04.13.21255438. [CrossRef] [Google Scholar]
67. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020;55:105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Rentsch C.T., DeVito N.J., MacKenna B., Morton C.E., Bhaskaran K., Brown J.P., Schultze A., Hulme W.J., Croker R., Walker A.J., et al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: A population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e19-e27. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30378-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu J.C. COVID-19 and cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol*. 2020;17:543-558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Rochwerg B., Agarwal A., Siemieniuk R.A., Agoritsas T., Lamontagne F., Askie L., Lytvyn L., Leo Y.S., Macdonald H., Zeng L., et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Robinson P.C., Liew D.F.L., Liew J.W., Monaco C., Richards D., Shivakumar S., Tanner H.L., Feldmann M. The Potential for Repurposing Anti-TNF as a Therapy for the Treatment of COVID-19. *Med*. 2020;1:90-102. doi: 10.1016/j.medj.2020.11.005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Rosas I.O., Brău N., Waters M., Go R.C., Hunter B.D., Bhagani S., Skiest D., Aziz M.S., Cooper N., Douglas I.S., et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N. Engl. J. Med*. 2021;384:1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Brito C.A., Paiva J.G., Pimentel F.N., Guimarães R.S., Moreira M.R. COVID-19 in patients with rheumatological diseases treated with anti-TNF. *Ann. Rheum. Dis*. 2021;80:e62. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218171. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Favalli E.G., De Lucia O., Biggioggero M., Del Papa N., Caporali R. Role of antimalarials in COVID-19: Observational data from a cohort of rheumatic patients. *Ann. Rheum. Dis*. 2021;80:e75. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218068. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S., van der Heijde D., Dougados M., van Vollenhoven R., McInnes I.B., Bijlsma J.W., Burmester G.R., de Wit M., et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2020;79:760-770. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Monti S., Balduzzi S., Delvino P., Bellis E., Quadrelli V.S., Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive

- targeted therapies. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:667–668. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. WHO. Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., Annane D., Azevedo L.C.P., et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Ranjbar K., Moghadami M., Mirahmadizadeh A., Fallahi M.J., Khaloo V., Shahriarirad R., Erfani A., Khodamoradi Z., Gholampoor Saadi M.H. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: A triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2021;21:337. doi: 10.1186/s12879-021-06045-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., Carmona L., Danila M.I., Gossec L., Izadi Z., Jacobsohn L., Katz P., Lawson-Tovey 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;79:859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Khuroo M.S. Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: A critical appraisal. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56:106101. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106101. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Jankelson L., Karam G., Becker M.L., Chinitz L.A., Tsai M.C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2020;17:1472–1479. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. White N.J., Watson J.A., Høglund R.M., Chan X.H.S., Cheah P.Y., Tarning J. COVID-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. *PLoS Med.* 2020;17:e1003252. doi: 10.1371/journal.pmed.1003252. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Liu J., Cao R., Xu M., Wang X., Zhang H., Hu H., Li Y., Hu Z., Zhong W., Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Atzeni F., Masala I.F., Rodríguez-Carrio J., Ríos-Garcés R., Gerratana E., La Corte L., Giallanza M., Nucera V., Riva A., Espinosa G., et al. The Rheumatology Drugs for COVID-19 Management: Which and When? *J. Clin. Med.* 2021;10:783. doi: 10.3390/jcm10040783. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Mahil S.K., Dand N., Mason K.J., Yiu Z.Z.N., Tsakok T., Meynell F., Coker B., McAteer H., Moorhead L., Mackenzie T., et al. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis-insights from a global registry-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;147:60–71. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Landi L., Ravaglia C., Russo E., Cataleta P., Fusari M., Boschi A., Giannarelli D., Facondini F., Valentini I., Panzini I., et al. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in

- patients with Covid-19. *Sci. Rep.* 2020;10:21775. doi: 10.1038/s41598-020-78492-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Geng J., Wang F., Huang Z., Chen X., Wang Y. Perspectives on anti-IL-1 inhibitors as potential therapeutic interventions for severe COVID-19. *Cytokine.* 2021;143:155544. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155544. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Casillo G.M., Mansour A.A., Raucci F., Saviano A., Mascolo N., Iqbal A.J., Maione F. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome? *Pharmacol. Res.* 2020;156:104791. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104791. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117:10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Calabrese C., Rajendram P., Sacha G.L., Calabrese L. Practical aspects of targeting IL-6 in COVID-19 disease. *Cleve. Clin. J. Med.* 2020 doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Castelnovo L., Tamburello A., Lurati A., Zaccara E., Marrazza M.G., Olivetti M., Mumoli N., Mastroiacovo D., Colombo D., Ricchiuti E., et al. Anti-IL6 treatment of serious COVID-19 disease: A monocentric retrospective experience. *Medicine.* 2021;100:e23582. doi: 10.1097/MD.00000000000023582. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. D'Silva K.M., Wallace Z.S. COVID-19 and Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021;23:28. doi: 10.1007/s11926-021-00998-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: A case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:345–346. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Seif F., Aazami H., Khoshmirasfa M., Kamali M., Mohsenzadegan M., Pornour M., Mansouri D. JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020;181:467–475. doi: 10.1159/000508247. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Fitzgerald G.E., Maguire S., Haroon N. COVID-19: What Do Rheumatologists Need to Know? *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021;23:5. doi: 10.1007/s11926-020-00971-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Gupta L., Misra D.P., Agarwal V., Balan S., Agarwal V. Management of rheumatic diseases in the time of covid-19 pandemic: Perspectives of rheumatology practitioners from India. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80:e1. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217509. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Costa L., Tasso M., Scotti N., Mostacciuolo E., Girolimetto N., Foglia F., Del Puente A., Scarpa R., Caso F. Telerheumatology in COVID-19 era: A study from a psoriatic arthritis cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;80:e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217806. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Monaghesh E., Hajizadeh A. The role of telehealth during COVID-19 outbreak: A systematic review based on current evidence. *BMC Public Health.* 2020;20:1193. doi: 10.1186/s12889-020-09301-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Mistry J., Sharif M., Prideaux A., Smith C., Sumbwanyambe M., Sibley M., Carpenter L., Sweeney M., Kiely P. Use of rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) in routine care;

identification of DAS28 remission and unmet patient-reported outcomes. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2020;4:rkaa013. doi: 10.1093/rap/rkaa013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

100. Knudsen L.R., de Thurah A., Lomborg K. Experiences with Telehealth Followup in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Qualitative Interview Study. *Arthritis Care Res.* 2018;70:1366-1372. doi: 10.1002/acr.23483. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

101. Shenoy P., Ahmed S., Paul A., Skaria T.G., Joby J., Alias B. Switching to teleconsultation for rheumatology in the wake of the COVID-19 pandemic: Feasibility and patient response in India. *Clin. Rheumatol.* 2020;39:2757-2762. doi: 10.1007/s10067-020-05200-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

102. Seo M.R., Kim J.W., Park E.J., Jung S.M., Sung Y.K., Kim H., Kim G., Kim H.S., Lee M.S., Lee J., et al. Recommendations for the management of patients with systemic rheumatic diseases during the coronavirus disease pandemic. *Korean J. Intern. Med.* 2020;35:1317-1332. doi: 10.3904/kjim.2020.417. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]