Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19

Е.Л. Насонов[1,2], Т.В. Попкова[1], Т.А. Панафидина[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, **nasonov@irramn.ru**

Contacts: Evgeny Nasonov, **nasonov@irramn.ru**

Поступила 07.04.2021
Принята 10.04.2021

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы и развитием иммуновоспалительных повреждений внутренних органов. Дебюту СКВ предшествует бессимптомный период, характеризующийся нарушениями иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, определяющимися многоплановым взаимодействием внешнесредовых, генетических и эпигенетических факторов, гормональными нарушениями, патологией микробиома, стрессорными воздействиями и др. Развитие определенного спектра характерных для СКВ клинических симптомов наряду с обнаружением «волчаночных» аутоантител отражает прогрессирование иммунопатологического процесса при СКВ, однако общепризнанный термин, определяющий состояние пациента, имеющее отдельные серологические и клинические признаки, характерные для этого заболевания, отсутствует. В ревматологии в настоящее время наиболее часто используется понятие «неполная» СКВ. Рассматриваются проблемы ранней диагностики СКВ, клинические и лабораторные «предикторы» трансформации «неполной» СКВ в «достоверную» СКВ, сложности диагностики СКВ в период пандемии COVID-19. Особое внимание уделено сравнительной характеристике иммунопатологических механизмов СКВ и COVID-19.
Ключевые слова: системная красная волчанка, неполная системная красная волчанка, COVID-19
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119–128.

PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Evgeny L. Nasonov[1,3], Tatiana V. Popkova[1], Tatiana A. Panafidina[1]

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by overproduction of organ-nonspecific autoantibodies to various components of the cell nucleus and cytoplasm and the development of immune-inflammatory damage to internal organs. The debut of SLE is preceded by an asymptomatic period, characterized by impaired immunological tolerance to its own autoantigens, determined by the multifaceted interaction of external, genetic and epigenetic factors, hormonal disorders, microbiome pathology, stress effects, etc. Development of a certain spectrum of clinical symptoms characteristic of SLE along with the detection of a reflects the progression of the immunopathological process in SLE, however, there is no generally accepted term that defines the patient's condition, which has individual serological and clinical signs characteristic of this disease. In rheumatology, the concept of «incomplete» SLE is currently most often used. The problems of early diagnosis of SLE, clinical and laboratory predictors of the transformation of "incomplete" SLE into "reliable" SLE, difficulties in diagnosing SLE during the COVID-19 pandemic are considered. Particular attention is paid to the comparative characteristics of the immunopathological mechanisms of SLE and COVID-19.
Key words: systemic lupus erythematosus, incomplete systemic lupus erythematosus, COVID-19
For citation: Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchcno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119–128 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В основе прогрессирования СКВ лежит широкий спектр сложных, до конца не расшифрованных иммунопатогенетических механизмов [2, 3], определяющих вариабильность клинических и лабораторных проявлений, трудности ранней диагностики и персонифицированной терапии [4, 5, 6]. Предполагается, что дебюту СКВ, как и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), предшествует бессимптомный период, характеризующийся нарушениями иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, связанной с многоплановым взаимодействием внешнесредовых, генетических и эпигенетических факторов, патологией микробиома, гормональными нарушениями и др. [2]. В процессе изучения генов-кандидатов и полногеномных ассоциаций (genome-wide association studies) идентифицировано более 100 локусов, умеренно ассоциирующихся с риском развития СКВ [7], а у кровных родственников пациентов с СКВ риск развития заболевания в 17 раз выше, чем в популяции [8]. «Визитной карточкой» СКВ является гиперпродукция антинуклеарных (ядерных) антител (АНА), реагирующих с ДНК, РНК и ДНК/РНК белковыми

комплексами. К «волчаночным» аутоантителам в первую очередь относятся антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, анти-Sm и анти-RNP (ribonucleoprotein), а также антитела к хроматину, гистону, нуклеосомам, рибосомальному белку Р и др. При этом «волчаночные» аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами СКВ и/или ее отдельных субтипов, но и принимают участие в иммунопатогенезе заболевания, вызывая повреждение органов и тканей [9]. Кроме того, иммунные комплексы (ИК), состоящие из АНА и соответствующих аутоантигенов, взаимодействуя при фагоцитозе ИК с Толл-подобными рецепторами и внутриклеточными ДНК/РНК сенсорами, обладают способностью стимулировать синтез интерферона (ИФН) типа I и других «провоспалительных» цитокинов дендритными клетками, участвующими в реакциях врожденного иммунитета [9].

Несмотря на яркие клинические проявления и лабораторные нарушения в развернутую стадию болезни, ранняя диагностика СКВ нередко затруднена [10], что в дальнейшем может способствовать более тяжелому течению заболевания, резистентности к терапии и, как следствие, необратимому повреждению внутренних органов [11]. К сожалению, до настоящего времени подходы к ранней терапии СКВ изучены недостаточно [4].

За последние 20 лет достигнут существенный прогресс в разработке классификационных критериев СКВ [10, 11], которые в определенных случаях выступают в роли диагностических критериев [12]. Критерии СКВ EULAR/ACR (2019) [13, 14], в отличие от разработанных ранее [15, 16], сфокусированы на увеличении их «чувствительности» в отношении ранней диагностики заболевания [17]. Однако использование этих критериев–не устраняет трудности постановки диагноза СКВ в дебюте болезни [18, 19]. Определенным шагом вперед является создание индекса SLERPI (SLE Risk Probability Index) на основе модели искусственного интеллекта (machine leaning) [20], однако его использование в клинической практике требует дополнительных исследований и валидации.

Следует напомнить, что одним из важных отличий новых критериев является выделение «позитивности» по антинуклеарному фактору (АНФ) и/или «волчаночным» АНА в качестве основного («входного») критерия СКВ как аутоиммунного заболевания [21, 22]. При этом негативный результат при определении АНФ не исключает диагноз СКВ [23–25], а положительные результаты выявляются при широком круге системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), также при аутоиммунных неревматических болезнях и у 20% здоровых людей, в первую очередь у женщин [26–28]. Эти данные, а также методические проблемы, возникающие при использовании метода непрямой иммунофлюоренценции (HEp-2 клетки), и тот факт, что частота СКВ в популяции не превышает 0,1%, делают нецелесообразным определение АНФ или специфических АНА в качестве «скринингового» метода диагностики СКВ [27].

«Преклиническая» СКВ

Развитие определенного спектра характерных для СКВ клинических симптомов наряду с обнаружением «волчаночных» аутоантител ассоциируется с прогрессированием иммунопатологического процесса при СКВ. Однако общепризнанный термин, определяющий патологию у пациентов, имеющих только отдельные серологические и клинические признаки, характерные для СКВ, отсутствует [29]. Фигурируют такие дефиниции, как «ранняя» (early lupus), «потенциальная» (potential lupus), «неполная» (incomplete lupus), «вероятная» или «преклиническая» (preclinical lupus) СКВ и, наконец, «СКВ неуточненная» (МКБ 10). В ревматологии в настоящее время наиболее часто используется определение «неполная» СКВ [29–32]. Интерес к проблеме «неполной» СКВ связан со многими факторами, имеющими как практическое (улучшение ранней диагностики), так и теоретическое значение, связанное с расшифровкой «тригенных» этиологических факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к собственным антигенам. Ретроспективный анализ большой группы пациентов с СКВ показал, что «волчаночные» аутоантитела могут выявляться у пациентов задолго до постановки диагноза этого заболевания [33, 34]. По мере развития «новых» клинических проявлений частота обнаружения и спектр аутоантител нарастают. При этом установлено, что значения соотношения изотипов АНА (IgG/IgM), наиболее низкое у кровных родственников пациентов с СКВ, возрастает у пациентов с «неполной» и кожной волчанкой и достигает наиболее высоких значений при достоверной СКВ [35, 36], что отражает «переключение» (сероконверсию) с синтеза «протективного» на «патогенный» изотип АНА.

По данным литературы, у 10–55% пациентов «неполная» СКВ может прогрессировать в «достоверную» СКВ [37–41]. Наиболее частые клинические проявления, встречающиеся при «неполной» СКВ (нередко изолированно), являются лихорадка, алопеция, артральгии/артрит, гематологические нарушения, кожно-слизистые симптомы (примерно 30–50%), реже – волчаночный нефрит, очень редко – нейролюпус [30, 32]. Согласно материалам проспективного наблюдения пациентов с диагнозом «вероятной» СКВ (1–3 критерия ACR, 1997), только у 21% пациентов развилась «достоверная» СКВ, у 18% диагностированы фибромиалгия, синдром Шёгрена (СШ), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), кожная волчанка, а остальные пациенты оставались под наблюдением с исходным диагнозом [41]. Предикторами развития достоверной СКВ были поражение почек, язвы во рту и позитивность по анти-дсДНК. В многоцентровом исследовании сравнивались клинические и иммунологические проявления, характерные для «ранней» СКВ и других заболеваний, схожих с СКВ (SLE-mimicking, по определению авторов) [42]. При СКВ чаще встречались немотивированная лихорадка, аутоиммунная гемолитическая анемия, позитивность по анти-дсДНК, антителам к β2-гликопротеиду-1 (анти-β2-ГП1), положительная проба Кумбса, гипокомплементемия и лейкопения. В то же время феномен Рейно, сухой синдром, дисфагия, синдром усталости (fatigue) с большей частотой встречались в группе заболеваний, «схожих с СКВ», а именно при недифференцированном заболевании соединительной ткани (НЗСТ), СШ, системной склеродермии (ССД), гематологических и инфекционных заболеваниях.

Многолетнее наблюдение пациентов позволило выявить критерии «неполной» СКВ [30].

Критерии «неполной» СКВ [30]

Основной критерий: АНА в титре ⩾1:80 при применении метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием эпителиальных клеток человека HEp-2 или позитивные результаты эквивалентных методов.

В сочетании с ⩾1 из следующих клинических критериев:
- острая или подострая кожная волчанка;
- хроническая кожная волчанка;
- язвы слизистой рта или носа;
- алопеция;
- синовит;
- серозит;
- поражение нервной системы;
- нефрит.

Или при наличии ⩾2 из следующих критериев:
- гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения);
- иммунологические нарушения (позитивность по анти-дсДНК, анти-Sm, аФЛ, гипокомплементемии, положительному тесту Кумбса);
- отягощенная по ИВРЗ наследственность.

Примечательно, что риск развития СКВ у родственников пациентов ассоциировался с обнаружением АНФ и числом «критеральных» клинических проявлений СКВ [43].

Серия исследований посвящена изучению лабораторных биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск прогрессирования «неполной» СКВ в СКВ [31] (табл. 1).

Среди них особое внимание привлекают биомаркеры, характеризующие гиперпродукцию ИФН типа I, которые получили название «ИФН типа I генный автограф» (Type I IFN gene signature – IFNGS) [44–46]. Имеются данные об обнаружении гиперэкспрессии IFNGS у половины пациентов с «неполной» СКВ и у 2/3 пациентов с «достоверной» СКВ [47, 48], значение которого коррелирует с числом «критериальных» клинических проявлений СКВ, титрами АНФ, одномоментной гиперпродукцией нескольких типов «волчаночных» аутоантител и снижением концентрации С3 компонента комплемента. Отмечена связь между обнаружением в препаратах лизированной цельной крови так называемого миксома-резистентного белка А (myxovirus-resistance protein A), который обладает способностью индуцировать ИФН типа I и счетом IFNGS. Ранее было показано, что у АНФ-позитивных пациентов с длительностью симптомов менее 12 месяцев гиперэкспрессия IFNGS ассоциируется с последующим развитием СКВ или СШ [49]. При этом «положительная» или «отрицательная» предсказательная ценность IFNGS в отношении развития этих заболеваний составила 35% и 98% соответственно. Имеются данные о прогностическом значении увеличения концентрации ассоциированных с ИФН хемокинов, в том числе IP-10 (interferon gamma-induced protein 10, CXCL10), MIG (monokine induced by gamma interferon, CXCL9), MCP-3 (monocyte-chemotactic protein 3, CCL7), за несколько лет до развития СКВ [50, 51]. Накапливаются материалы о прогностическом значении различных медиаторов (мультиплексный анализ), отражающих активацию врожденного и приобретенного иммунитетов [41]. Оказалось, что за несколько лет до развития СКВ в сыворотках пациентов отмечено увеличение концентрации интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12 и снижение концентрации TGF-β (transforming growth factor β), подавляющего активацию В-клеток. Как и в случае с определением аутоантител, спектр биомаркеров, отражающих дисрегуляцию иммунитета, нарастал по мере увеличение числа клинических проявлений, характерных для СКВ. Данные, полученные при изучении сывороток кровных родственников пациентов СКВ, свидетельствуют о более выраженном увеличении уровня ИФН-ассоциированных хемокинов, таких как MCP-3 и MIP-1β (macrophage inflammatory protein-1 alpha), а также SCF (stem cell factor), BlyS (B-lymphocyte stimulator) наряду со снижением концентрации TGF-β и ИЛ-10 у тех из них, у которых в дальнейшем развилась СКВ [52]. У АНА-позитивных пациентов, основным клиническим проявлений у которых являлась усталость, ее выраженность не коррелировала с увеличением концентрации «провоспалительных» медиаторов (ИФНα, ИЛ-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α) и выявлением симптомов СКВ [53]. Эти данные подчеркивают существование АНФ-позитивного субтипа синдрома фибромиалгии, что имеет важное значение для снижения риска гипердиагностики СКВ и неоправданного назначения агрессивной противовоспалительной терапии. Снижение концентрации С3 и С4 компонентов

Таблица 1. *Достоинства и недостатки прогностических биомаркеров при «неполной» СКВ [31, 55]*

Биомаркеры	Достоинства	Недостатки
Аутоантитела		
Анти-дсДНК аКЛ Соотношение IgG/IgM АНА	Присутствуют в доклинической фазе СКВ; Методы определения стандартизованы; Условно специфичны для СКВ	Могут быть перекресты с преклинической и клинической стадиями других аутоиммунных заболеваний
Генный автограф		
ИФН типа I генный автограф	Присутствует в преклинической стадии СКВ	Выявляются при других аутоиммунных заболеваниях; Метод определения не стандартизован
Медиаторы воспаления		
IP-10 MIG MCP-3 ИФН-γ ИЛ-5 ИЛ-6 BAFF/BLyS TGF-β SCF	Увеличение уровня в преклинической стадии СКВ	Не специфичны для СКВ
Компоненты комплемента		
Снижение С3 C4d, связанный с эритроцитами C4d, связанный с В-клетками	Относительно специфичны для СКВ; Коррелируют с повреждением тканей и тяжестью СКВ	В преклиническую фазу СКВ нарушения выявляются редко

комплемента (характерные биомаркеры активности СКВ) чаще имело место у пациентов с «достоверной», чем с «вероятной» СКВ [37], и при заболеваниях, напоминающих СКВ, в том числе НЗСТ, хотя в других исследованиях подобной ассоциации выявлено не было [54]. Имеются данные о высокой диагностической и «предсказательной» ценности при СКВ теста AVISE CTD (Connective Tissue Disease), включающего определение уровня «волчаночных» аутоантител в сочетании концентрацией C3d на мембране эритроцитов и В-клеток [55, 56].

Совсем недавно S. Slight-Webb и соавт. [57] провели «углубленное» (deep) иммунофенотипирование (масс-спектрометрия одной клетки, проточная цитофлюориметрия, РНК-секвенирование нового поколения, мультиплексный анализ цитокинов и фосфосигнальное преобразование) и серологический ответ на инфекции цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна – Барр, у АНФ-негативных и АНФ-позитивных здоровых женщин и пациенток СКВ, в зависимости от их расовой принадлежности. Следует напомнить, что для пациенток афроамериканской расы (АР) характерно более тяжелое течение СКВ, чем для европейской расы (ЕР). Оказалось, что по сравнению с АНФ-негативными здоровыми женщинами (ЕР) и пациентами с СКВ у АНА-позитивных женщин (ЕР) имел место уникальный «супрессивный» эндотип, характеризующийся снижением числа CD11C+ В-клеток (ассоциируются с развитием аутоиммунитета). Напротив, у АНФ-позитивных женщин (АР) отмечено увеличение экспрессии Т-клеточных активационных маркеров и концентрации ИЛ-6. Все эти данные свидетельствуют о сложных иммунорегуляторных нарушениях, лежащих в основе эволюции СКВ, изучение которых создаст предпосылки для расшифровки фундаментальных механизмов аутоиммунитета не только при СКВ, но и при других иммуновоспалительных заболеваниях.

СКВ и COVID-19

В конце 2020 г. инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Corona Virus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), поразила более 130 млн человек и привела более чем к 3 млн летальных исходов [58]. В основе современной концепции патогенеза COVID-19 лежат представления о своеобразной вирус-индуцированной «дисрегуляции» («асинхронизации») врожденного и приобретенного иммунитетов, приводящей к гиперпродукции широкого спектра «провоспалительных», «антивоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов и других медиаторов воспаления [59, 60]. Наиболее тяжелым последствием «дисрегуляции» иммунитета как при COVID-19 [61], так и при ИВРЗ является развитие так называемого синдрома «цитокинового шторма» [62], который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром, а при ИВРЗ, в том числе СКВ, – как синдром активации макрофагов или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [63, 64].

Нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, характерные для СКВ, потенциально могут увеличивать риск инфицирования SARS-CoV-2, что характерно и для других вирусных инфекций [65, 66], и предрасполагать к более тяжелому течению заболевания [67, 68]. В предыдущих исследованиях была продемонстрирована важная роль вирусов Эпштейна – Барр, парвовируса В19, эндогенного ретровируса человека, в меньшей степени цитомегаловируса в развитии СКВ [66]. Имеются данные о том, что у пациентов СКВ, инфицированных SARS-CoV-2, развиваются дефекты метилирования ДНК (возможно, связанные с окислительным стрессом), приводящие к усилению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) – клеточного рецептора для SARS-CoV-2, – что в свою очередь может способствовать усилению заражения вирусом клеток-мишеней [69]. В то же время клинические данные, касающиеся риска инфицирования SARS-CoV-2 и влияния СКВ на исходы COVID-19, противоречивы [70–72]. Создается впечатление, что пациенты с СКВ и «аутоиммунными» ИВРЗ составляют группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как эффективная противовоспалительная терапия (за исключением глюкокортикоидов и анти-В-клеточных моноклональных антител – ритуксимаба) не оказывает влияния на исходы инфекции SARS-CoV-2 и даже может способствовать более «мягкому» течению COVID-19 [73–76].

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для СКВ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [77, 78]. К ним относятся лихорадка, депрессивные и тревожные расстройства, синдром хронической усталости, артралгии, артрит, миалгии, миопатия, аутоиммунные цитопении, поражение нервной системы, кожи, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) и многие другие. Предполагается, что у генетически предрасположенных индивидуумов (и в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2 [79, 80], могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам, ведущее к развитию аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодополняющих механизмов: «молекулярная мимикрия» вирусных и аутоантигенных эпитопов; процесс «распространения эпитопа» (epitope spreading); посторонняя (bystander) активация иммунного ответа; презентация «суперантигена»; стимуляция инфламмасом; нарушение синтеза ИФН типа I. Универсальный механизм мультиорганной патологии при COVID-19 и СКВ связан с развитием иммунопатологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» («иммунотромбоз») [81–83]. Как при COVID-19, так и при СКВ патогенетические механизмы тромбовоспаления опосредуются комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), компонентов системы комплемента (анафилотоксины), формированием NETs (neutrophil extracellular traps), индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатия) [82, 84]. Особый интерес вызывает обнаружение у пациентов с COVID-19 аФЛ, АНА, анти-эритроцитарных аутоантител, характерных для СКВ [77, 78, 82]. По спектру клинико-лабораторных нарушений катастрофический вариант антифосфолипидного синдрома (АФС) напоминает COVID-19-ассоциированную коагулопатию [85]. Доказательства «протромбогенного» потенциала аФЛ

у пациентов с COVID-19 [86] позволяют обсуждать существование «аутоиммунного» АФС-подобного субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии. В других исследованиях было показано, что АНА чаще выявляются у пациентов с тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких [87, 88]. В недавнем исследовании было показано, что в сыворотках пациентов с COVID-19 присутствуют анти-дсДНК, которые ассоциируются с тяжелым течением COVID-19, маркерами клеточного повреждения, увеличением концентрации D-димера [89]. Кроме того, в сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружено высокое содержание свободной ДНК (вероятно, связанной с формированием NETs), что потенциально может способствовать образованию «патогенных» иммунных комплексов (ДНК – анти-ДНК) [90]. Другим «аутоиммунным» биомаркером, выявляемым в сыворотках пациентов с COVID-19-пневмонией, являются анти-Ro/SSA [91, 92]. Наряду с «волчаночными» антителами, в сыворотках пациентов с COVID-19 выявляется чрезвычайно широкий спектр ранее недостаточно охарактеризованных в отношении эпитопной специфичности и функциональной активности органонеспецифических аутоантител, анализ которых составляет основу нового направления исследований аутоиммунной патологии, определяемого как «аутоантигеномика» (autoantigenomics) [93]. Полагают, что эти аутоантитела, подавляя иммунорецепторную сигнализацию и изменяя композицию иммунных клеток, обладают способностью нарушать функцию иммунной системы и контроль вирусной инфекции при COVID-19 [94, 95]. В целом гиперпродукция аутоантител ассоциируется с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 и коррелирует с выраженным увеличением синтеза антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2). Однако данные, касающиеся изучения аутоантител с использованием «аутогеномных» технологий при СКВ и других аутоиммунных заболеваниях, только начинаются.

Общий механизм иммунопатогенеза COVID-19 и СКВ связан с нарушениями регуляции синтеза ИФН типа I. Как уже отмечалось, при СКВ наблюдается увеличение сывороточной концентрации ИФН-α и гиперэкспрессия ИФН типа I-зависимых генов, в то время как как при тяжелом COVID-19 – ослабление синтеза ИФН типа I, ассоциирующееся с замедлением клиренса SARS-CoV-2 и гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов [96, 97]. У некоторых пациентов с тяжелым COVID-19 выявляются аутосомально-рецессивные дефекты нескольких генов с «потерей функции» (loss-of-function), участвующих в TLR3/7-зависимой сигнализации ИФН типа I [98]. Кроме того, в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19, не имеющих мутаций генов ИФН типа I, выявляются нейтрализующие анти-ИФН-α2 и анти-ИФН-w (10%), иногда в период, предшествующий развитию COVID-19 [98–100], и аутоантитела против ИФН-синтезирующих клеток [101]. Примечательно, что у четверти пациентов с СКВ (обычно с низкой активностью) также выявляются анти-ИФН-α2 и анти-ИФНω [102, 103]. Приводят ли разнонаправленные (генетические и аутоантительные) нарушения в регуляции ИФН типа I у пациентов с СКВ к увеличению или снижению «чувствительности» к инфекции SARS-CoV-2, неизвестно. Совсем недавно было обнаружено, что у пациентов с СКВ, заболевших тяжелым COVID-19, еще до начала заболевания выявляются нейтрализующие анти-ИФНα [104]. Изучение ИФН типа I представляет особый интерес в связи с разработкой и регистрацией для лечения СКВ моноклональных антител к ИФН-α (анифролумаб) [105], применение которых потенциально может способствовать инфицированию SARS-CoV-2.

Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-CoV-2 и аутоиммуннными механизмами СКВ, получены в процессе «углубленного» иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19 [106]. Установлено, что у пациентов с тяжелым COVID-19 выявляется преобладание активации экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, который характерен для тяжелого течения СКВ [107]. У афроамериканцев, страдающих СКВ, ЭФ-путь В-клеточного иммунного ответа ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации анти-Sm и анти-RNP [108], а у пациентов с COVID-19 – с синтезом АНА (анти-Ro/SSA и анти-La/SSB). Другие общие иммунопатологические нарушения, характерные как для COVID-19, так и для СКВ, связаны с дефектами Т-регуляторных клеток и активацией Th17-типа иммунного ответа [109, 110]. Все это вместе взятое может свидетельствовать о существовании «перекрещивающихся» механизмов иммунопатологии COVID-19 и СКВ, по крайней мере у некоторых пациентов, значение которых, однако, требует специальных исследований [111].

В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о развитии у ряда пациентов, перенесших COVID-19, широкого спектра длительно сохраняющихся клинических симптомов, инструментальных, лабораторных и иммунологических нарушений, для характеристики которых используются различные дефиниции, включая «длительный» (long) или «долговременный» (long haulers) COVID-19, постковидный-19 синдром (post-COVID-19 syndrome) и другие [112, 113]. При этом выделяют 2 формы патологии, одна из которых проявляется персистированием (4–12 недель) симптомов COVID-19, а другая (собственно «длительный» COVID-19) развивается через 12 и более недель после острой инфекции SARS-CoV-2 в отсутствии вируса по данным молекулярного тестирования, но с выраженной гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2. Примечательно, что у пациентов с «длительным» COVID-19 выявляются «волчаночные» аутоантитела [114], что позволяет обсуждать роль аутоиммунных механизмов в патогенезе этого осложнения инфекции SARS-CoV-2. Как уже отмечалось, «позитивность» по АНФ рассматривается в качестве основного лабораторного критерия диагностики СКВ [21, 22]. Поэтому развитие клинических симптомов (лихорадка, усталость, депрессия, выпадение волос, головные боли, когнитивные нарушения, миалгии, артральгии и др.), с одной стороны, наблюдаемых при «длительном» COVID-19, а с другой стороны, входящих в критерии СКВ [13, 17], в сочетании с обнаружением АНФ, аФЛ и/или других «волчаночных» аутоантител может привести к гипердиагностике СКВ на разных стадиях болезни, в том числе и на «преклинической», а следовательно, к неоправданному назначению противовоспалительной терапии (табл. 2).

Таким образом, проблема ранней диагностики и прогнозирования течения СКВ продолжает оставаться одной из центральных в современной ревматологии и приобретает общемедицинское значение в период пандемии COVID-19.

Таблица 2. *Клинические проявления и лабораторные нарушения, наблюдаемые при системной красной волчанке и COVID-19*

Показатели	Системная красная волчанка		COVID-19
	Классификационные критерии	Другие проявления	
Общие			
Пол	Женщины		Мужчины
Возраст	Молодой		Пожилой
Конституциональные			
Лихорадка	+ (2 балла)		+
Усталость		+	+
Лимфаденопатия		+	+
Мышечно-скелетные			
Артрит (припухлость ≥2 суставов или болезненность ≥2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 мин)	+ (6 баллов)		+
Артралгии		+	+
Миалгии		+	+
Миозит		+	+
Кожно-слизистые			
Острая кожная красная волчанка	+ (6 баллов)		
Подострая кожная красная волчанка	+ (4 балла)		
Дискоидная красная волчанка	+ (4 балла)		
Язвы в полости рта	+ (2 балла)		
Алопеция	+ (2 балла)		+
Ознобленная волчанка		+	+
Кожный васкулит		+	+
Нефрит			
Нефрит III или IV классов	+ (10 баллов)		
Нефрит II или V классов	+ (8 баллов)		
Протеинурия >0,5 г/день	+ (4 балла)		+
Серозит			
Острый перикардит	+ (6 баллов)		
Плеврит	+ (5 баллов)		
Нейропсихические проявления			
Судороги	+ (5 баллов)		+
Психоз	+ (3 балла)		+
Делирий	+ (2 балла)		+
Поперечный миелит		+	+
Множественный мононеврит		+	+
Периферическая нейропатия		+	+
Тромбоз			
Венозный тромбоз		+	+
Артериальный тромбоз		+	+
Микротробоз		+	+
Тромботическая микроангиопатия		+	+
Гематологические проявления			
Тромбоцитопения	+ (4 балла)		+
Аутоиммунная гемолитическая анемия	+ (4 балла)		+
Лейкопения	+ (2 балла)		+
Лимфопения		+	+
Другие			
Интерстициальные заболевания легких		+	+
Пневмонит		+	+
Миокардит		+	+
Гепатит		+	+
Аутоантитела			
АНФ	Обязательный критерий (титр ≥1:80 HEp2 (200) клетки		+
Анти-Sm	+ (6 баллов)		+/–

Продолжение табл. 2

Показатели	Системная красная волчанка		COVID-19
	Классификационные критерии	Другие проявления	
Анти-дсДНК	+ (6 баллов)		+
аКЛ (умеренные/высокие титры)	+ (2 балла)		+
Анти-β2 ГПI	+ (2 балла)		+
Волчаночный антикоагулянт	+ (2 балла)		+
Анти-Ro/анти-La		+	+
Анти-ИФНα		+	+
Другие аутоантитела		+	+
Комплемент			
Снижение C3 и C4	+ (4 балла)		
Снижение C3 или C4	+ (3 балла)		+
Анафилотоксины (C3 a, C5 a)		+	+
Другие лабораторные биомаркеры			
D-димер		+	+
Ферритин		+	+
С-реактивный белок		+/–	+
Эффективность терапии			
Глюкокортикоиды		+	+
Гидроксихлорохин		+	+/–
	Классифицировать как СКВ при наличии 10 или более критериев		

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
2. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum
3. Rekvig OP. Autoimmunity and SLE: Factual and semantic evidence-based critical analyses of definitions, etiology, and pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:569234. doi: 10.3389/fimmu.2020.569234
4. Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *J Clin Med*. 2021;10(2):243. doi: 10.3390/jcm10020243
5. Lockshin MD, Barbhaiya M, Izmirly P, Buyon JP, Crow MK. SLE: Reconciling heterogeneity. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000280. doi: 10.1136/lupus-2018-000280
6. Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):222-228. doi: 10.1097/BOR.0000000000
7. Niewold TB. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):440-447. doi: 10.1097/BOR.0000000000000205
8. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1518-1526. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3528
9. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):565-579. doi: 10.1038/s41584-020-0480-7
10. Doria A, Zen M, Canova M, Bettio S, Bassi N. SLE diagnosis and treatment: When early is early. *Autoimmun Rev*. 2010;10(1):55-60. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.014
11. Oglesby A, Korves C, Laliberté F, Dennis G, Rao S. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(2):179-190. doi: 10.1007/s40258-014-0085-x
12. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):891-897. doi: 10.1002/acr.22583
13. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
14. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
15. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
16. Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, et al.; Rheumatic Diseases Registry of the Portuguese Society of Rheumatology; Registry of Systemic Lupus Erythematosus Patients of the Spanish Society of Rheumatology. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1180-1185. doi: 10.1002/acr.22539

17. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v4-v11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379
18. Adamichou C, Nikolopoulos D, Genitsaridi I, Bortoluzzi A, Fanouriakis A, Papastefanakis E, et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):232-241. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216155
19. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Quintana R, Saurit V, et al.; Grupo Latino Americano De Estudio de Lupus (GLADEL). Applying the 2019 EULAR/ACR lupus criteria to patients from an established cohort: a Latin American perspective. *RMD Open*. 2020;6(1):e001097. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001097
20. Adamichou C, Genitsaridi I, Nikolopoulos D, Nikoloudaki M, Repa A, Bortoluzzi A, et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): a simple, clinician-friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb 10:annrheumdis-2020-219069. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219069
21. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436
22. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev*. 2019;18(12):102400. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400
23. Choi MY, Clarke AE, StPierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902. doi: 10.1002/acr.23712
24. Frodlund M, Wetterö J, Dahle C, Dahlström Ö, Skogh T, Rönnelid J, et al. Longitudinal anti-nuclear antibody (ANA) seroconversion in systemic lupus erythematosus: a prospective study of Swedish cases with recent-onset disease. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(3):245-254. doi: 10.1111/cei.13402
25. Tarazi M, Gaffney RG, Kushner CJ, Chakka S, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus patients with a negative antinuclear antibody meeting the American College of Rheumatology and/or Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(11):1404-1409. doi: 10.1002/acr.23916
26. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Chereshneva MV, Churilov LP, et al. Antinuclear autoantibodies in health: Autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease. *Antibodies (Basel)*. 2021;10(1):9. doi: 10.3390/antib10010009
27. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing – misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):495-502. doi: 10.1038/nrrheum.2017.74
28. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):1026-1035. doi: 10.1002/art.41214
29. Costenbader KH, Schur PH. We need better classification and terminology for "people at high risk of or in the process of developing lupus". *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):593-596. doi: 10.1002/acr.22484
30. Lambers WM, Westra J, Jonkman MF, Bootsma H, de Leeuw K. Incomplete systemic lupus erythematosus: What remains after application of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):607-614. doi: 10.1002/acr.23894
31. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus; A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):43-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.006
32. Gatto M, Saccon F, Zen M, Iaccarino L, Doria A. Preclinical and early systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(4):101422. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.004
33. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:1526-1533. doi: 10.1056/NEJMoa021933
34. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R30. doi: 10.1186/ar3258
35. Chong BF, Tseng LC, Lee T, Vasquez R, Li QZ, Zhang S, et al. IgG and IgM autoantibody differences in discoid and systemic lupus patients. *J Invest Dermatol*. 2012;132(12):2770-2779. doi: 10.1038/jid.2012.207
36. Bhattacharya J, Pappas K, Toz B, Aranow C, Mackay M, Gregersen PK, et al. Serologic features of cohorts with variable genetic risk for systemic lupus erythematosus. *Mol Med*. 2018;24(1):24. doi: 10.1186/s10020-018-0019-4
37. Vilá LM, Mayor AM, Valentín AH, García-Soberal M, Vilá S. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(2):110-115. doi: 10.1191/096120300678828073
38. Ståhl Hallengren C, Nived O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus*. 2004;13(2):85-88. doi: 10.1191/0961203304lu477oa
39. Calvo-Alén J, Bastian HM, Straaton KV, Burgard SL, Mikhail IS, Alarcón GS. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. *Arthritis Rheum*. 1995;38(10):1475-1484. doi: 10.1002/art.1780381014
40. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al.; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(1):89-94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89
41. Al Daabil M, Massarotti EM, Fine A, Tsao H, Ho P, Schur PH, et al. Development of SLE among "potential SLE" patients seen in consultation: long-term follow-up. *Int J Clin Pract*. 2014;68(12):1508-1513. doi: 10.1111/ijcp.12466
42. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, Lorenzoni V, Sebastiani GD, Hoyer BF, et al. Brief report: How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):91-98. doi: 10.1002/art.40674
43. Young KA, Munroe ME, Guthridge JM, Kamen DL, Gilkensen GS, Harley JB, et al. Screening characteristics for enrichment of individuals at higher risk for transitioning to classified SLE. *Lupus*. 2019;28(5):597-606. doi: 10.1177/0961203319834675
44. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
45. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270
46. Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214-228. doi: 10.1038/nrrheum.2018.31
47. Li QZ, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2010;159(3):281-291. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x
48. Lambers WM, de Leeuw K, Doornbos BD, Diercks GFH, Bootsma H, Westra J. Interferon score is increased in incomplete

systemic lupus erythematosus and correlates with myxovirus-resistance protein A in blood and skin. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):260. doi: 10.1186/s13075-019-2034-4
49. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, Hensor EMA, Dutton K, Ul-Hassan S, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1432-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
50. Munroe ME, Lu R, Zhao YD, Fife DA, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):2014-2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208140
51. Eriksson C, Rantapää-Dahlqvist S. Cytokines in relation to autoantibodies before onset of symptoms for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23:691-696. doi: 10.1177/0961203314523869
52. Munroe ME, Young KA, Kamen DL, Guthridge JM, Niewold TB, Costenbader KH, et al. Discerning risk of disease transition in relatives of systemic lupus erythematosus patients utilizing soluble mediators and clinical features. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):630-642. doi: 10.1002/art.40004
53. Hafiz W, Nori R, Bregasi A, Noamani B, Bonilla D. Fatigue severity in anti-nuclear antibody-positive individuals does not correlate with pro-inflammatory cytokine levels or predict imminent progression to symptomatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):223. doi: 10.1186/s13075-019-2013-9
54. Lu R, Munroe ME, Guthridge JM, Bean KM, Fife DA, Chen H, et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J Autoimmun*. 2016;74:182-193. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.001
55. Olsen NJ, Karp DR. Finding lupus in the ANA haystack. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000384. doi: 10.1136/lupus-2020-000384
56. Liang E, Taylor M, McMahon M. Utility of the AVISE Connective Tissue Disease test in predicting lupus diagnosis and progression. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000345. doi: 10.1136/lupus-2019-000345
57. Slight-Webb S, Smith M, Bylinska A, Macwana S, Guthridge C, Lu R, et al. Autoantibody-positive healthy individuals with lower lupus risk display a unique immune endotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1419-1433. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.047
58. World Health Organization. Novel Coronavirus (↑2019-nCoV)↑: situation report, 19. 2020. URL: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330988.
59. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021;27:28-33. doi: 10.1038/s41591-020-01202-8
60. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. doi: 10.1084/jem.20200674
61. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301
62. Fajgenbaum DC, June CH, Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
63. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:145-157. doi: 10.1038/s41584-020-00571-1
64. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5-17. doi: 10.1093/rheumatology/key006
65. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-1294. doi: 10.1177/0961203313493032
66. Quaglia M, Merlotti G, De Andrea M, Borgogna C, Cantaluppi V. Viral infections and systemic lupus erythematosus: New players in an old story. *Viruses*. 2021;13(2):277. doi: 10.3390/v13020277
67. Katsuyama E, Suarez-Fueyo A, Bradley SJ, Mizui M, Marin AV, Mulki L, et al. The CD38/NAD/SIRTUIN1/EZH2 axis mitigates cytotoxic CD8 T cell function and identifies patients with SLE prone to infections. *Cell Rep*. 2020;30(1):112-123.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.014
68. Chen PM, Tsokos GC. T cell abnormalities in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(2):12. doi: 10.1007/s11926-020-00978-5
69. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol*. 2020;215:108410. doi: 10.1016/j.clim.2020.108410
70. Spihlman AP, Gadi N, Wu SC, Moulton VR. COVID-19 and systemic lupus erythematosus: Focus on immune response and therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:589474. doi: 10.3389/fimmu.2020.589474
71. Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Transl Res*. 2020:S1931-5244(20)30302-9. doi: 10.1016/j.trsl.2020.12.007
72. Gracia-Ramos AE, Saavedra-Salinas MÁ. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int* 2021;41:799-809. doi: 10.1007/s00296-021-04794-7
73. Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):e93-e95. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.065
74. Peach E, Rutter M, Lanyon P, Grainge MJ, Hubbard R, Aston J, et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology*. 2020;60(4):1902-1909. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855
75. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. 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;Jan 27:annrheumdis-2020-219498. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
76. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;Mar 25. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
77. Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmunity*. 2021;117:102592.
78. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
79. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762
80. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695
81. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberov ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(5):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
82. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM,

Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
83. Merrill JT, Erkan D, Winakur J. James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):581-589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5
84. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64. doi: 10.1038/s41581-020-00357-4
85. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: A possible association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020;13:1179544120978667. doi: 10.1177/1179544120978667
86. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
87. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*. 2020;10.1111/cts.12908. doi: 10.1111/cts.12908
88. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2095-2097. doi: 10.1007/s10067-020-05180-7
89. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, Argyropoulos KV, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease severity in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
90. Cheng AP, Cheng MP, Gu W, Lenz JS, Hsu E, Schurr E, et al. Cell-free DNA in blood reveals significant cell, tissue and organ specific injury and predicts COVID-19 severity. *medRxiv*. 2020.07.27.20163188. doi: 10.1101/2020.07.27.20163188
91. Fujii H, Tsuji T, Yuba T, Tanaka S, Suga Y, Matsuyama A, et al. High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review: High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3171-3175. doi: 10.1007/s10067-020-05359-y
92. Huang PI, Lin TC, Liu FC, Ho YJ, Lu JW, Lin TY. Positive anti-SSA/Ro antibody in a woman with SARS-CoV-2 infection using immunophenotyping: A case report. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):521. doi: 10.3390/medicina56100521
93. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, Tholance Y, Camdessanché JP, Antoine JC. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102450
94. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Liu F, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205
95. Maier C, Wong A, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa D, Silvestri G. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill COVID-19 patients. *Res Sq*. 2020:rs.3.rs-128348. doi: 10.21203/rs.3.rs-128348/v1
96. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
97. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-724. doi: 10.1126/science.abc6027
98. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570
99. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
100. Goncalves DG, Mezidi M, Bastard P, Perret M, Saker K, et al. Antibodies against type-I interferon: Detection and association with severe clinical outcome in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2021.04.02.21253262. doi: 10.1101/2021.04.02.21253262
101. Combes AJ, Courau T, Kuhn NF, Hu KH, Ray A, Chen WS, et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):124-130. doi: 10.1038/s41586-021-03234-7
102. Howe HS, Leung BPL. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Cells*. 2019;9(1):72. doi: 10.3390/cells9010072
103. Gupta S, Tatouli IP, Rosen LB, Hasni S, Alevizos I, Manna ZG, et al. Distinct functions of autoantibodies against interferon in systemic lupus erythematosus: A comprehensive analysis of anticytokine autoantibodies in common rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1677-1687. doi: 10.1002/art.39607
104. Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon-alpha autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv*. 2020;2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
105. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
106. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506-1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
107. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, Wang X, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2018;49(4):725-739.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.015. Erratum in: *Immunity*. 2020;52(1):203.
108. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136-148. doi: 10.1111/imr.12741
109. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(9):529-536. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6
110. Chen PM, Tsokos GC. T cell abnormalities in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(2):12. doi: 10.1007/s11926-020-00978-5
111. Farris AD, Guthridge JM. Overlapping B cell pathways in severe COVID-19 and lupus. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1478-1480. doi: 10.1038/s41590-020-00822-z
112. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
113. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
114. Bhadelia N, Belkina AC, Olson A, Winters T, Urick P, Lin N, et al. Distinct autoimmune antibody signatures between hospitalized acute COVID-19 patients, SARS-CoV-2 convalescent Individuals, and unexposed pre-pandemic controls. *medRxiv* 2021.01.21.21249176. doi: 10.1101/2021.01.21.21249176

Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*
Попкова Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5793-4689*
Панафидина Т.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1053-6952*