

# COVID-19 у пациентки с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом

Бекетова Т.В.<sup>1</sup>, Бланк Л.М.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>125993, Москва, Баррикадная ул., дом 2/1, строение 1.

<sup>1</sup>VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522;  
<sup>2</sup>2/1 Barrikadnaya St., Build 1, Moscow, 125993

**Контакты:** Бекетова Татьяна Валентиновна; [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)

**Contact:** Beketova Tatyana; [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)

**Поступила:** 19.05.2020

Несмотря на большое число публикаций, посвященных коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease – 2019; COVID-19), в настоящее время представления о проблеме находятся лишь на этапе становления. Представлено клиническое наблюдение COVID-19 у пациентки с ремиссией АНЦА-СВ, получавшей лечение анти-В-клеточным препаратом ритуксимаб (РТМ). Через месяц после введения РТМ диагностирована инфекция COVID-19 с двусторонней пневмонией средней степени тяжести, лихорадкой и внелегочными проявлениями, включая поражение желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Обсуждаются немногочисленные сведения о применении РТМ в период пандемии COVID-19 и вопросы влияния деплеции В-клеток на течение и исходы COVID-19. Собственное наблюдение и доступные данные литературы не дают оснований относить лечение РТМ к факторам риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. Исключительно важным является дальнейший анализ случаев COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** COVID-19, ритуксимаб, В-клетки, АНЦА, системный васкулит.

**Для ссылки:** Бекетова Т.В., Бланк Л.М., Лиля А.М. COVID-19 у пациентки с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. Научно-практическая ревматология 2020,58 (4):456–462.

## COVID-19 IN A PATIENT WITH ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS, RECEIVING ANTI-B CELL THERAPY (RITUXIMAB)

Beketova T.V.<sup>1</sup>, Blank L.M.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>

Despite numerous publications on COVID-19, at present, conceptual thinking of the problem is only at a nascent stage. Treatment of patients with ANCA-associated systemic vasculitis (AAV) during the COVID-19 pandemic is one of the relevant issues. Management of COVID-19 in AAV patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab (RTM) requires comprehensive reasoning. This paper presents a case report about COVID-19 in a 59-year-old female with AAV in remission, who was previously treated with RTM. COVID-19 was diagnosed one month after the last RTM administration; there were moderate bilateral pneumonia, fever, and extrapulmonary manifestations, including lesions of the gastrointestinal tract and central nervous system. Clinical outcome of COVID-19 was favorable, with no signs of respiratory failure, and CRP values did not exceed 29 mg/l. We discuss published data on RTM use during COVID-19 pandemic and the effects of B cells and their depletion on the course and outcomes of COVID-19. Our case report and available published data do not allow to consider RTM therapy as a factor associated with severe course of COVID-19 and adverse outcome. Further analysis of COVID-19 in patients with AAV and other rheumatic diseases is important.

**Keywords:** COVID-19, rituximab, B cells, ANCA, vasculitis.

**For reference:** Beketova T.V., Blank L.M., Lila A.M. COVID-19 in a patient with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving anti-B cell therapy (rituximab) Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 456–462 (In Russ).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2020-456-462

Несмотря на большое число публикаций, посвященных коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease – 2019; COVID-19), в настоящее время представления о проблеме находятся лишь на этапе становления. Отличительной чертой пандемии коронавируса нового типа стала широкая клиническая гетерогенность от бессимптомного носительства COVID-19 до тяжелой патологии легких с дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), тромбофилией и полиорганным поражением [1, 2]. Несмотря на то что в последнее время клинические аспекты COVID-19 хорошо описаны, иммунологические основы заболевания менее ясны. Лечение больных системными

васкулитами (СВ), ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) во время пандемии COVID-19, является одним из актуальных проблем.

АНЦА-СВ – это группа тяжелых жизнеугрожающих аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим васкулитом с преимущественным вовлечением мелких сосудов, что ассоциируется с гиперпродукцией АНЦА. При АНЦА-СВ признаки поражения верхних дыхательных путей, легких и почек являются типичными клиническими проявлениями [3], в ряде случаев активная стадия АНЦА-СВ осложняется

развитием артериальных и венозных тромбозов [4]. Это может ухудшать прогноз COVID-19, поскольку тяжелое течение чаще отмечается у пациентов с хроническими заболеваниями легких, хронической болезнью почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями. В свою очередь, при тяжелом COVID-19, наряду с пневмонией может развиваться поражение почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, кожи, центральной нервной системы [5–9], отмечаются значительные нарушения системы гемостаза, сопровождающиеся тромбозами легочных артерий и другими тромботическими осложнениями, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [2, 10–12].

Некоторые особенности COVID-19 тяжелого течения свидетельствуют о присутствии во время противовирусного ответа патологических реакций, способствующих развитию генерализованной дисфункции микроциркуляторного русла, каскада воспалительных реакций и гиперкоагуляции [2, 5, 7, 11]. Тяжелое и катастрофическое течение COVID-19 осложняется иммунопатологической реакцией с высвобождением широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов [13]. Высокая сывороточная концентрация интерлейкина (ИЛ) 6, ферритина и Д-димера ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 и риском летального исхода [11, 12]. Для лечения пациентов с тяжелым COVID-19 применяют глюкокортикоиды (ГК), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 и ингибиторы янус-киназ [13].

До внедрения ГК АНЦА-СВ были фатальными заболеваниями, лечение циклофосфаном (ЦФ) и ГК значительно улучшило прогноз, но их применение сопряжено со значительными неблагоприятными реакциями [14] и может быть недостаточно эффективно. Внедрение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) позволило улучшить прогноз АНЦА-СВ и в большинстве случаев поддерживать устойчивую ремиссию заболевания [15]. В настоящее время остаются открытыми вопросы, касающиеся течения COVID-19 на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в том числе РТМ. Вместе с тем нельзя не учитывать риски при отмене лечения РТМ в период пандемии, поскольку это может привести к рецидиву АНЦА-СВ. Случай COVID-19 у пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию, требуют всестороннего анализа. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка, 59 лет, страдающая артериальной гипертензией, с 2016 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом «гранулематоз с полиангиитом (ГПА)». Заболевание характеризовалось поражением ЛОР-органов (в виде некротического ринита, полисинусита, двустороннего отита и мастоидита), конъюнктивитом, артралгиями и вовлечением легких с картиной мелких множественных очагов в легочной ткани при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Диагноз был подтвержден выявлением гиперпродукции АНЦА со специфичностью к протеиназе 3. Индукционная терапия включала ЦФ в суммарной дозе 6 г, ГК внутривенно (в/в) и внутрь. Максимальная доза метипреда (МП) назначавшегося внутрь составляла 24 мг в сутки. Несмотря на проводимое лечение, не была достигнута полная ремиссия заболевания. Отмечалась непереносимость метотрексата (МТ) и азатиоприна в виде гепатотоксичности. С декабря 2017 г. проводится анти-В-клеточная терапия РТМ (суммарно 3,5 г), на фоне которого достигнута полная деплеция CD19+ В-клеток и ремиссия заболевания,

что позволило в марте 2019 г. отменить МП. В связи с выявленным дефицитом IgG повторно вводили в/в человеческий иммуноглобулин, последний раз в апреле 2019 г.

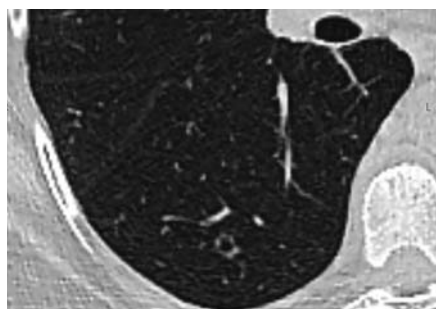
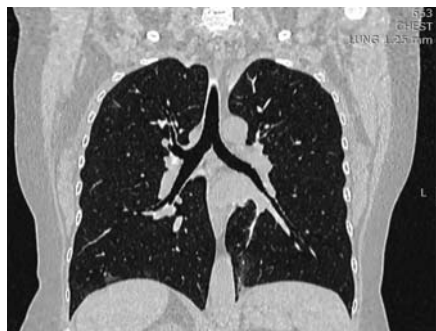
3 марта 2020 г. на фоне стабильного состояния и отсутствия лабораторных признаков воспалительной активности в связи с появлением в циркуляции CD19+ В-клеток (0,8%) проведен поддерживающий курс лечения РТМ в/в 500 мг с премедикацией МП в/в 250 мг. IgG 5,5 г/л.

Через месяц, 6 апреля, остро возникла лихорадка до 39 °С с ознобом, сонливость, головная боль, боль в горле, заложенность носа. Через два дня присоединился сухой кашель, тошнота, ощущение дискомфорта в животе, диарея, головокружение, усилилась слабость. 8 апреля при исследовании мазка из носоглотки на COVID-19 результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) отрицательный. С пятого дня заболевания отмечена одышка при небольшой физической нагрузке. При обследовании 11 апреля СОЭ 13 мм/ч, лейкоциты  $4,5 \times 10^9$ /л, лимфоциты  $1,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $2,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты 1%, тромбоциты  $231 \times 10^9$ /л. 14 апреля, на 9 день болезни, состояние без улучшения, SpO<sub>2</sub> 98%, выполнена МСКТ органов грудной клетки, выявившая двусторонние множественные фокусы уплотнения легочной ткани по типу матового стекла размером от 16 до 21 мм с участками консолидации в S10 справа (рис. 1 А). При повторном исследовании мазка из носоглотки получен положительный результат ПЦР на COVID-19, который так же был выявлен у членов семьи пациентки.

Лечение включало антибиотики (азитромицин, левофлоксацин), амброксол. После подтверждения диагноза COVID-19 с 16 апреля присоединен гидроксихлорохин по 400 мг в сутки. Сохранялась субфебрильная температура тела с подъемами до 38,3 °С, одышка со снижением SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом до 94%, головокружение, тошнота, диарея, выраженная слабость, присоединилась ломота в теле. При обследовании 19 апреля С-реактивный белок (СРБ) 6,8 мг/л, СОЭ 7 мм/ч, отмечено снижение числа лейкоцитов до  $2,8 \times 10^9$ /л, лимфоцитов до  $0,9 \times 10^9$ /л и нейтрофилов до  $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $195 \times 10^9$ /л, гемоглобин (Hb) 149 г/л. С 20 апреля присоединен МП по 4 мг в сутки с увеличением дозы через два дня до 8 мг в сутки без существенного улучшения. Назначали флуконазол, метронидазол.

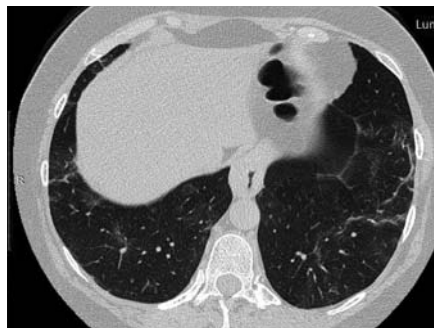
23 апреля, на 18 день болезни, госпитализирована в ГКБ № 52 г. Москвы в состоянии средней тяжести. При обследовании SpO<sub>2</sub> 96%, СРБ 28,8 мг/л, IgG 4,5 г/л, лейкоциты  $4,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $4,2 \times 10^9$ /л, снижение числа лимфоцитов до  $0,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $229 \times 10^9$ /л, Hb 150 г/л. Аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ-глутамилтранспептидаза, креатинин в пределах нормы. При исследовании мазка из носоглотки на COVID-19 получен положительный результат. При МСКТ в легких отмечено нарастание интерстициальных изменений по типу матового стекла с появлением новых обширных зон поражения и линейных участков консолидации легочной ткани, вместе с тем некоторые фокусы уплотнения подверглись частичному регрессу, размеры выявленной ранее небольшой полости в S6 справа не претерпели изменений (рис. 1 Б). Терапия включала гидроксихлорохин, лопино-вир/ритонавир, антибиотики (амоксциллин/сульбактам, левофлоксацин), бисептол, эноксапарин подкожно, в/в человеческий иммуноглобулин (суммарно 10 г). Через неделю после начала стационарного лечения при повторном исследовании мазка из носоглотки на COVID-19

А. 9-й день COVID-19



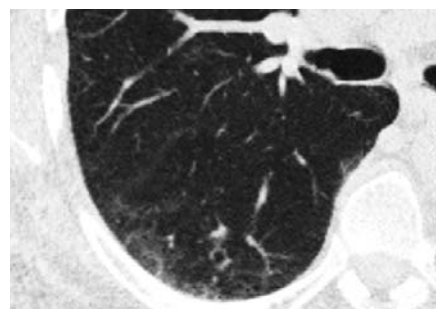
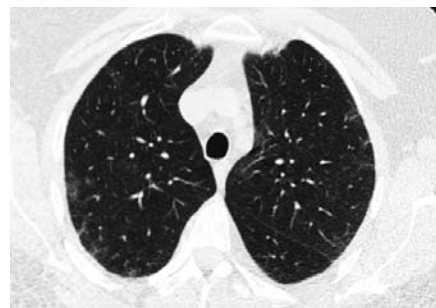
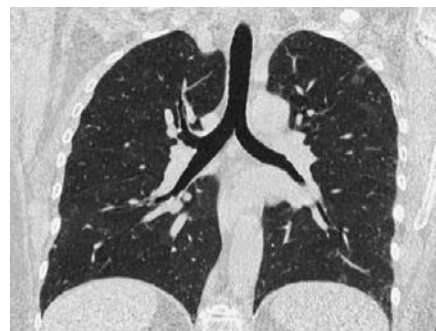
Множественные фокусы уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, в S10 справа участки консолидации легочной ткани, в S6 справа мелкая полость с неравномерной толщиной стенок

Б. 19-й день COVID-19



Нарастание интерстициальных изменений по типу матового стекла с появлением новых обширных зон поражения, линейные участки консолидации легочной ткани. Некоторые фокусы уплотнения подверглись частичному регрессу. Полость в S6 справа без динамики

В. 45-й день COVID-19



Частичный регресс ранее выявленного поражения легочной ткани, на фоне которого определяются субплевральные ретикулярные изменения. Полость в S6 справа без динамики

Рис. 1. МСКТ-картина поражения легких у пациентки с ГПА на 9 день COVID-19 (А), в динамике через 10 дней (Б) и на 45 день от начала заболевания (В), собственное наблюдение

вновь получен положительный результат, отмечено снижение уровня СРБ до 15,5 мг/л. Выписана из стационара с улучшением, регрессом лихорадки, диареи, SpO<sub>2</sub> 97%. На 30 день от начала заболевания СРБ и общий анализ крови в пределах нормы. На 45 день сохраняется небольшая одышка при физической нагрузке, при МСКТ в легких на фоне частичного регресса ранее выявленного поражения отмечено появление субплевальных ретикулярных изменений (рис. 1 В).

Таким образом, в представленном наблюдении у пациентки с ремиссией ГПА через месяц после введения РТМ диагностирована инфекция COVID-19 с двусторонней пневмонией средней степени тяжести согласно результатам МСКТ (уплотнение легочной ткани по типу матового стекла в сочетании с участками консолидации). Исход заболевания был благоприятным, без осложнений. У данной пациентки можно было ожидать более тяжелого течения COVID-19, поскольку, помимо артериальной гипертензии, двусторонней

пневмонии и длительной лихорадки, присутствовали внелегочные проявления заболевания, такие как поражение желудочно-кишечного тракта, характеризовавшееся диареей, присутствующей у 15,8% больных с COVID-19 тяжелого течения [6], и центральной нервной системы в виде головной боли, головокружения, сонливости, что может отмечаться у 30,7% [9]. Тем не менее заболевание не сопровождалось дыхательной недостаточностью, не потребовалась оксигенотерапия (при дыхании атмосферным воздухом  $SpO_2 \geq 94\%$ ), отсутствовала высокая лабораторная воспалительная активность (уровень СРБ не превышал 29 мг/л). Таким образом, представленное наблюдение не дает оснований относить лечение РТМ к факторам риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

Следует остановиться на выявленном на 14 день болезни эпизоде снижения числа нейтрофилов в крови до  $1,8 \times 10^9/\text{л}$ , что, по-видимому, обусловлено лечением РТМ. Известно, что РТМ может вызывать позднюю отсроченную нейтропению, которая при АНЦА-СВ развивается в 11–20% случаев, существенно чаще, чем при других ИВЗ, и ассоциируется с высоким риском тяжелых инфекций [15–17], что связывают с развивающимся параллельно дефицитом IgM, IgG и гипогаммаглобулинемией. В настоящее время иммуносупрессивные препараты рассматривают как потенциальные факторы риска развития тяжелых и осложненных форм COVID-19. Вместе с тем сведения о применении ГИБП у пациентов с ИРЗ, включая АНЦА-СВ, в период пандемии COVID-19 все еще немногочисленны.

Предварительные данные свидетельствуют, что пациенты с хроническим артритом, несмотря на лечение ГИБП или ингибиторами Янус киназ, по-видимому, не имеют повышенного риска тяжелого течения COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Так, по данным S. Monti и соавт. [18], среди заболевших COVID-19 четырех пациентов с хроническим артритом (у 3 – ревматоидный артрит (РА), у 1 – спондилоартрит), ранее получавших этанерцепт (n=2), абатацепт (n=1) или тофацитиниб (n=1) и низкие дозы ГК (n=2), случаи тяжелого COVID-19 отсутствовали, в то же время в когорте 700 пациентов с тяжелым COVID-19 ни в одном случае ранее не проводилось лечение ГИБП или ингибиторами Янус киназ. Выполненное в Великобритании сравнение 2249 больных COVID-19 тяжелого течения и 4759 случаев вирусной пневмонии, госпитализированных в период с 2017 по 2019 г., показало, что доля иммунокомпрометированных пациентов в когорте COVID-19 в 3,7 раза ниже (2,3 и 8,5% соответственно,  $p < 0,00001$ ) [19]. Среди 1007 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии для респираторной поддержки в стационарах Российской Федерации [20], случаев СВ не отмечено, у 12 из 1007 (1,2%) пациентов присутствовали другие ИРЗ, включая РА (n=6), системную красную волчанку (СКВ, n=2), анкилозирующий спондилит (n=1), псориатический артрит (n=1), ревматическую полимиалгию (n=1). В базе данных Европейской антиревматической лиги к началу апреля 2020 г. накоплены сведения о 110 случаях COVID-19 у больных ИРЗ, в том числе РА

**Таблица 1.** Характеристика COVID-19 у пациентов с СВ, по данным литературы и собственного наблюдения.

Авторы	Возраст (годы), пол	Диагноз СВ, сопутствующие заболевания	Лечение СВ	Проявления COVID-19 (лечение COVID-19)	Исход (длительность госпитализации)
Р. Guilrain и соавт. [21]	52, ж	ГПА ремиссия, АГ, избыточная масса тела (ИМТ 27,05 кг/м <sup>2</sup> )	Пред 15 мг/сут, РТМ СД 2,5 г (последняя инфузия за один день до COVID-19). В анамнезе: ЦФ СД 41 г, ингибитор ФНО $\alpha$ , ММФ, МТ, Леф	ПЦР COVID-19 + Лих, миалгии, головная боль, двусторонняя пневмония, ОРДС (ИВЛ, лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, антибиотики, Пред 15 мг/сут)	Выздоровление (выписана из стационара на 25 день болезни)
Собственное наблюдение	59, ж	ГПА ремиссия, АГ	РТМ СД 3,5 г (последняя инфузия за 1 мес до COVID-19). В анамнезе: ГК, ЦФ СД 6 г, МТ, АЗ	ПЦР COVID-19 + Лих, двусторонняя пневмония, диарея, головная боль, головокружение, СРБ 29 мг/л (гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, антибиотики, ВВИГ, МП 8 мг/сут)	Выздоровление (стационарное лечение в течение 8 дней)
А. Tomelleri и соавт. [22]	38, ж	АТ ремиссия, АГ	Пред 5 мг/сут, МТ 20 мг/нед, ингибитор ФНО $\alpha$	ПЦР COVID-19 +	Выздоровление (без госпитализации)
	33, ж	АТ ремиссия	Пред 5 мг/сут, МТ 20 мг/нед, ингибитор ФНО $\alpha$	ПЦР COVID-19 +	Выздоровление (без госпитализации)
	79, м	ГКА ремиссия	Пред 17,5 мг/сут	ПЦР COVID-19 +, лихорадка, пневмония, СРБ 42 мг/л (гидроксихлорохин)	Выздоровление (стационарное лечение в течение 8 дней)
	79, м	ГКА ремиссия, ИБС, ХБП	Пред 7,5 мг/сут	ПЦР COVID-19 +, лихорадка, пневмония, СРБ 51 мг/л (гидроксихлорохин)	Выздоровление (стационарное лечение в течение 19 дней)

Примечание: ГПА – гранулематоз с полиангиитом; АТ – артериит Такаюсу; ГКА – гигантоклеточный артериит; ж – женщина; м – мужчина; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; Лих – лихорадка; СД – суммарная доза; МП – метипред; Пред – преднизолон; ММФ – микрофенолата мофетил; МТ – метотрексат; АЗ – азатиоприн; Леф – лефлуномид; ФНО – фактор некроза опухоли; ВВИГ – в/в иммуноглобулин; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

(36%), псориатическим артритом (17%), СКВ (17%), аксиальным спондилоартритом (6%), синдромом Шегрена (5%) и СВ (6%) [21].

В литературе в настоящее время представлено описание 5 случаев COVID-19 при СВ (табл. 1), включая двух пациентов с гигантоклеточным артериитом (ГКА), двух с артериитом Такаясу (АТ) [22] и одного с ГПА [23], при этом во всех случаях СВ, включая собственное наблюдение, исход COVID-19 был благоприятный.

По данным А. Tomelleri и соавт. [22], COVID-19 был диагностирован у 4 из 162 больных СВ крупных сосудов (включая 67 пациентов с АТ, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) $\alpha$  (38% – инфликсимаб, 9% – адалимумаб, 3% – голимумаб), ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб (11%) или ингибитор JAK тофацитиниб (5%), и 95 пациентов с ГКА, из которых 48% получали тоцилизумаб). При этом наиболее легкое течение COVID-19 без необходимости госпитализации отмечено у относительно молодых пациентов с АТ (33 и 38 лет) на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$ . В двух случаях у больных ГКА пожилого возраста (79 лет), принимавших средние дозы ГК, проводилось стационарное лечение по поводу COVID-19 продолжительностью 8 и 18 дней, однако искуственная вентиляция легких (ИВЛ), дополнительное введение ГИБП или ГК не потребовались. В наблюдении Р. Guilrain и соавт. [23] у пациентки с ремиссией ГПА, длительно получавшей агрессивное лечение, включавшее ГК, ЦФ в суммарной дозе 41 г, другие иммуносупрессанты (микофенолата мофетил, МТ, лефлуномид), ингибиторы ФНО $\alpha$  и РТМ суммарно в дозе 2 г, признаки COVID-19 появились на следующий день после введения РТМ в/в 500 мг на фоне приема преднизолона 15 мг в сутки. Прогрессирование двустороннего поражения легких на 18 день осложнилось ОРДС с потребностью в ИВЛ. Лечение COVID-19 включало лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, антибиотика и преднизолон в дозе 15 мг в сутки. Очень быстро было отмечено улучшение, через день ИВЛ прекращена, на 25 день болезни пациентка выписана из стационара. По мнению авторов, ее выздоровление было неожиданным, тем более что присутствовали дополнительные факторы потенциально неблагоприятного исхода, такие как избыточный вес и гипертония. Высказано предположение, что лечение ГК и РТМ возможно ограничило гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, замедлило развитие тяжелой дыхательной недостаточности с потребностью в ИВЛ и способствовало выздоровлению. В представленном собственном наблюдении так же можно обсуждать протективное влияние монотерапии РТМ.

Сходные результаты получены и при рассеянном склерозе. Так, по данным испанских исследователей [24], на момент начала пандемии анти-В-клеточную терапию получали 60 пациентов с рассеянным склерозом (54 РТМ и 6 окрелизумаб). COVID-19 был диагностирован у 9 из 60 (15%) пациентов (у 12,9%, получавших РТМ, и у 33,3% на фоне окрелизумаба); при этом все случаи COVID-19 протекали относительно легко, без осложнений, лишь одному больному потребовалась госпитализация. Двум пациентам анти-В-клеточная терапия была назначена с началом пандемии, но никто из них не заболел COVID-19. Авторы полагают, что анти-В-клеточная терапия, по-видимому, не влияет существенно на риск инфицирования COVID-19.

Известно, что противовирусный ответ главным образом обусловлен Т-клетками (цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами, NK-клетками) и в меньшей степени

В-клетками. Поскольку анти-В-клеточные препараты незначительно влияют на содержание Т-клеток, их применение, как правило, не связано с тяжелым течением различных вирусных инфекций, исключая гепатит В [25]. Для пациентов с тяжелым COVID-19, в отличие от легкой формы заболевания, характерна лимфопения с резким снижением числа CD4+ и CD8+ Т-клеток, NK-клеток и В-клеток [26–30] и последующим его восстановлением при выздоровлении. Увеличение количества нейтрофилов и отношения числа нейтрофилов к числу лимфоцитов также свидетельствует о более тяжелом течении COVID-19 и плохом исходе [28, 31].

Представленные данные поддерживают существующее мнение, что при COVID-19 участие В-клеток не является строго необходимым условием для успешного выздоровления, а, возможно, напротив, индуцирует каскад воспалительных реакций [32, 33]. В пользу этого свидетельствуют факты относительно легкого течения COVID-19 у пациентов с агаммаглобулинемией и отсутствием В-клеток в циркуляции, в то время как при общем вариабельном иммунодефиците с дисфункцией В-лимфоцитов COVID-19 протекает значительно тяжелее. Так I. Quinti и соавт. [32] проанализировали течение COVID-19 у 5 пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом и в двух случаях агаммаглобулинемии (Х-сцепленной и аутосомно-рецессивной). Количество сывороточных иммуноглобулинов было одинаково низким в двух группах и поддерживалось на сопоставимом уровне с помощью заместительной терапии в/в иммуноглобулином. При этом у больных агаммаглобулинемией с отсутствием В-клеток в циркуляции COVID-19 протекал с легкими симптомами и благоприятным исходом с быстрым выздоровлением. Напротив, у пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом отмечалось тяжелое течение COVID-19 с необходимостью назначения ингибиторов ИЛ-6 (у 3 из 5) и ИВЛ (у 3 из 5), в одном случае с летальным исходом. А. Soresina и соавт. [33] описали двух пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией и отсутствием В-клеток в циркуляции, у которых на фоне повторных инфузий в/в иммуноглобулина развился COVID-19 с лихорадкой, интерстициальной пневмонией, повышением уровня СРБ и ферритина, но оксигенотерапии или интенсивных методов лечения не потребовалось. Напротив, в описанном L. Fill и соавт. [34] случае вариабельного иммунодефицита COVID-19 протекал тяжело с развитием ОРДС и потребностью в ИВЛ.

Предполагается, что тяжелый и катастрофический COVID-19 сопровождается активацией экстрафолликулярного пути В-клеточного ответа, большим количеством плазматических клеток, синтезирующих антитела, и снижением числа транзиторных В-клеток, что дает основание проводить сравнение с В-клеточными реакциями при СКВ [35]. В экспериментальных моделях коронавирусной инфекции показано, что высокий уровень IgG антител к S-гликопротеину коронавируса способствовал тяжелому течению заболевания [36]. У пациентов с тяжелым COVID-19 большое количество клеток, синтезирующих антитела, выявляют уже на ранних стадиях заболевания, что, по-видимому, не оказывает протективного действия [35]. В двух параллельных исследованиях, включивших соответственно 222 и 173 пациента с COVID-19, отмечено, что в случаях тяжелого течения часто повышен уровень IgG антител к коронавирусу и наблюдается более высокий титр суммарных антител, что ассоциируется с плохим прогнозом ( $p=0,006$ ) [37]. Еще в одном

исследовании установлено, что у пациентов с COVID-19 уровень IgG-антител к нуклеокапсиду коронавируса был значительно выше у больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, чем в менее тяжелых случаях, не требовавших интенсивного лечения [38]. Эти данные могут свидетельствовать о важном значении гуморальных иммунных реакций в патогенезе COVID-19 [31]. С другой стороны, следует учитывать, что деплегия В-клеток, индуцированная РТМ, снижает иммуногенность ряда вакцин [39], это может потенциально повышать риск повторного заболевания COVID-19 у пациентов, получающих лечение анти-В клеточными препаратами.

Таким образом, представленные данные подчеркивают сложность вопросов применения иммуносупрессивных препаратов в период пандемии COVID-19, при котором взаимодействие между противовирусным ответом

и иммунопатологическими воспалительными реакциями до настоящего времени недостаточно расшифровано. Исключительно важным является дальнейший анализ случаев COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими ИРЗ, получающих РТМ.

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
- Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020 Apr 28. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*, 2018; 90(5):13-21. [Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive Journal 2018; 90(5):13-21 (in Russ)] doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Berti A, Matteson EL, Crowson CS, Specks U, Cornec D. Risk of Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism Among Patients With Incident ANCA-Associated Vasculitis: A 20-Year Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(5):597-606. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.010
- Boraschi P. COVID-19 Pulmonary Involvement: Is Really an Interstitial Pneumonia? *Acad Radiol.* 2020 Apr 15. pii: S1076-6332(20)30202-6. doi:10.1016/j.acra.2020.04.010
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020 Apr 15. pii: S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29. doi: 10.1111/bjd.19163
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/jth.14768.
- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology.* 2020 Apr 23:201561. doi: 10.1148/radiol.2020201561
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366.
- Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. *Современная ревматология.* 2020;14(1):12-9 [Beketova TV, Nasonov EL. Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):12-9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-1-12-19
- Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, Sander B, Fadeel B, Hafström I, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427
- Tudesq JJ, Cartron G, Rivière S, et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):115-24. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.015
- Monti S, Balduzzi S, Delvino P, et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):667-8. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217424
- Giovannoni G. Anti-CD20 immunosuppressive disease-modifying therapies and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102135. doi:10.1016/j.msard.2020.102135
- Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Авдеев СН и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(2):21-29 [Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy Journal* 2020;29(2):21-29 (In Russ.)]. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
- Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Lancet Rheumatol.* 2020;10.1016/S2665-9913(20)30095-3. doi:10.1016/S2665-9913(20)30095-3

22. Tomelleri A, Sartorelli S, Campochiaro C, Baldissera EM, Dagna L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr 28. pii: annrheumdis-2020-217600. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600
23. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr 20. pii: annrheumdis-2020-217549. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217549
24. Montero-Escribano P, Matías-Guñu J, Gómez-Iglesias P, et al. Anti-CD20 and Covid-19 in Multiple Sclerosis and related disorders: a case series of 60 patients from Madrid, Spain [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;102185. doi:10.1016/j.msard.2020.102185
25. Mayer L, Kappos L, Racke MK, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 May;30:236-43. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.044
26. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
27. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
28. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
29. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248
30. Wen W, Su W, Tang H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020 May 4;6:31. doi: 10.1038/s41421-020-0168-9
31. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269-270. doi:10.1038/s41577-020-0308-3
32. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
33. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Apr 22. doi: 10.1111/pai.13263
34. Fill L, Hadney L, Graven K, Persaud R, Hostoffer R. The Clinical Observation of a COVID Patient Infected with COVID-19. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020. doi:10.1016/j.anai.2020.04.033
35. Woodruff M, Ramonell RM, Cashman K, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. 2020; medRxiv preprint. doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20083717v1>
36. Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019 Feb 21;4(4). pii:123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158
37. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344
38. Sun B, Feng Y, Mo X, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):940-948. doi:10.1080/22221751.2020.1762515
39. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035

**Бекетова Т.В.** <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

**Бланк Л.М.** <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

**Лила А.М.** <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>