

COVID-19 И РЕВМАТОЛОГИЯ: ГОД СПУСТЯ

Б.С. Белов¹, А.М. Лиля^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой, Москва
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», кафедра ревматологии, Москва
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
Kashirskoe shosse, 34a, Moscow, 115522, Russian Federation
²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Rheumatology, Moscow
125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, p. 1.

Контакты: Белов Борис Сергеевич;
belovbor@yandex.ru

Contacts: Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 23.12.2020
Принята 26.01.2021

В течение последнего года накоплено огромное количество данных по различным аспектам коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). При этом чрезвычайно важно выявление взаимосвязей между COVID-19 и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Показано, что частота развития COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями значимо не отличается от таковой в популяции. Риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов у пациентов с ИВРЗ, как и в популяции, значимо связан с возрастом и сопутствующими заболеваниями и не ассоциируется с исходным применением большинства антиревматических препаратов. Накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало предпосылки для репозиционирования противоревматических лекарственных препаратов с целью их применения для лечения пациентов с указанной инфекцией. В современных условиях пандемии коронавирусной инфекции большие надежды связаны с созданием и быстрым внедрением в клиническую практику различных вакцин против COVID-19. Однако эффективность, иммуногенность и безопасность этих вакцин у больных ИВРЗ в обязательном порядке должны быть изучены в ходе контролируемых исследований. В целом в наших знаниях сохраняется достаточное количество пробелов, касающихся ревматологических аспектов такой многогранной проблемы, как COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, тоцилизумаб, барицитиниб, вакцинация

Для цитирования: Белов БС, Лила АС. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):31–36.

COVID-19 AND RHEUMATOLOGY: A YEAR LATER

Boris S. Belov¹, Aleksander M. Lila^{1,2}

An enormous body of evidence on various aspects of the coronavirus disease 2019, COVID-19 associated with the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) has been accumulated over the past year. Meanwhile, investigated relationship between COVID-19 and rheumatic immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and certain identified similarities were of paramount importance. It was shown that the incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases does not significantly differ from that in general population. The risk of severe course and unfavorable COVID-19 outcomes in patients with rheumatic IMIDs is significantly associated with older age and comorbidities – as in general population, and is not aggravated by preceding use of the majority of anti-rheumatic drugs. Gaining better insights into pathogenesis of COVID-19 provided sound prerequisites for anti-rheumatic drugs repurposing and substantiated their use for treatment of COVID-19 infection. Under current COVID-19 pandemic circumstances, accelerated development and invention of various COVID-19 vaccines offers a great hope to curb the tide of pandemic. However, the efficacy, immunogenicity, and safety of these vaccines in patients with rheumatic IMIDs must be studied in controlled clinical trials. Generally speaking, there are still numerous blind spots in our knowledge of rheumatological aspects of such a versatile and polymorphous condition as COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, rheumatic immune-mediated inflammatory diseases, glucocorticoids, hydroxychloroquine, tocilizumab, baricitinib, vaccination

For citation: Belov BS, Leela AS. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):31–36 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-31-36

С начала пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, прошло чуть больше года. На протяжении этого времени накоплен огромный массив данных относительно различных аспектов рассматриваемой инфекции, а количество публикаций возросло буквально в геометрической прогрессии, в связи с чем рядом авторов был констатирован феномен «инфодемии COVID-19». Так, в библиографической системе PubMed по состоянию на начало января 2021 г. фигурировало около 90 тыс. источников по данной проблеме.

Наряду с огромным социальным значением, пандемия COVID-19 высветила ряд принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека [1]. В частности, чрезвычайно важным представляется определение взаимосвязей между COVID-19

и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Кроме того, накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало теоретические предпосылки для «репозиционирования» (drug repurposing) [2] некоторых противоревматических препаратов с целью их применения в терапии данной инфекции и ее осложнений.

В настоящей статье вкратце представлены некоторые обобщенные данные, касающиеся различных аспектов COVID-19 при ревматических заболеваниях, а также обозначены проблемы, требующие решения в данной области.

Частота развития COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями значимо не отличается от таковой в популяции.

Хорошо известно, что у пациентов с ревматическими заболеваниями частота

инфекционных заболеваний повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самих ИВРЗ, так и применения многих противоревматических препаратов с иммуносупрессивным действием, в связи с чем COVID-19 может представлять особую опасность для этих больных.

Большая часть исследований, посвященных этому вопросу, была выполнена в европейских регионах с высокой распространенностью COVID-19. В частности, итальянские исследователи проанализировали данные двух локальных регистров, включавших более 7000 больных ИВРЗ, проживавших в Ломбардии и Марке — регионах, наиболее пострадавших от пандемии [3]. Частота верифицированных случаев COVID-19 среди указанных пациентов составила 0,65% и практически совпадала с таковой в популяции Ломбардии (0,66%). Показатели летальности, связанной с COVID-19, также значимо не различались (14,9 и 18,3% соответственно, $p=0,076$). Каких-либо достоверных ассоциаций проводимой терапии, включавшей таргетные базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), с заболеваемостью COVID-19 не выявлено. В работе G. Emmi и соавт. [4] распространенность инфекции SARS-CoV-2 среди 458 больных ИВРЗ составила 0,22%, что было сопоставимо с популяционным показателем для итальянской провинции Тоскана (0,2%). Отсутствие значимых различий в частоте развития COVID-19 у больных ИВРЗ по сравнению с популяционными данными также констатировали французские и испанские авторы [5,6].

Риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов у пациентов с ИВРЗ, как и в популяции, значимо связан с возрастом и сопутствующими заболеваниями.

Согласно имеющимся на сегодняшний день сведениям, течение и исходы COVID-19 при ИВРЗ преимущественно определяются теми же параметрами, что и в общей популяции. Так, первичный анализ базы данных Глобального ревматологического альянса, (The COVID-19 Global Rheumatology Alliance) показал, что в рамках мультивариантной модели ведущими факторами риска госпитализации больных ИВРЗ в связи с COVID-19 были возраст старше 65 лет (относительный риск (ОР)=2,56, 95% ДИ 1,62–4,04), артериальная гипертензия/другие сердечно-сосудистые заболевания (ОР=1,86, 95% ДИ 1,23–2,81), болезни легких (ОР=2,48, 95% ДИ 1,55–3,98), сахарный диабет (ОР=2,61; 95% ДИ: 1,39–4,88); хроническая почечная недостаточность (ОР=3,02; 95% ДИ: 1,21–7,54) [7].

В ходе наблюдательного многоцентрового когортного исследования, выполненного во Франции, изучали характер течения и исходы COVID-19 у 694 взрослых больных ИВРЗ [8]. В большинстве случаев (87%) констатированы легкая и среднетяжелая формы COVID-19. В качестве факторов риска тяжелой формы инфекции фигурировали те же самые параметры, что и в популяции больных без ИВРЗ, а именно пожилой возраст, мужской пол, ожирение и артериальная гипертензия.

С указанными данными согласуются результаты американских исследователей, которые выполнили регрессионный анализ Кокса с внесением коррективов на сопутствующие заболевания и не получили значимых различий в рисках неблагоприятных исходов у пациентов ИВРЗ и COVID-19 по сравнению с пациентами без ревматической патологии [9].

Таким образом, вышеперечисленные сопутствующие заболевания, встречающиеся достаточно часто у больных с ревматическими заболеваниями, обладают значимо большим риском тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода, чем ИВРЗ *per se*. Как отмечают S. Ahmed и соавт. [10], для снижения этих рисков требуется активное лечение указанных коморбидных состояний. «Пандемия должна привлекать наше внимание к сопутствующим заболеваниям, а не отвлекать от них».

Исходное применение большинства антиревматических препаратов не ведет к значимому повышению риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19.

В условиях пандемии COVID-19 возникает ряд вопросов, связанных с применением антиревматической терапии при ИВРЗ. Ранее было показано, что на фоне приема приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и особенно ГИБП у пациентов с ИВРЗ нарастает частота инфекций верхних и нижних дыхательных путей. С другой стороны, хорошо известно, что достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций.

Среди пациентов с ИВРЗ, включенных в регистр Глобального ревматологического альянса COVID-19, больные, требовавшие госпитализации, исходно применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) значимо реже, чем получавшие лечение в амбулаторных условиях (16% и 25% соответственно, $p=0,02$). В то же время терапия глюкокортикоидами (ГК) в дозах ≥ 10 мг/день в преднизолоновом эквиваленте была связана с более высоким риском госпитализации (ОР=2,05, 95% ДИ 1,06–3,96; $p=0,03$). Несомненного внимания заслуживает факт значимого снижения риска госпитализации у пациентов, исходно получавших тБПВП или ГИБП в монотерапии (ОР=0,46, 95% ДИ 0,22–0,93; $p=0,03$). Аналогичная закономерность прослежена для больных, исходно получавших ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ОР=0,40, 95% ДИ 0,19–0,81; $p=0,01$), в то время как применение гидроксихлорохина значимого влияния на частоту госпитализации не оказывало (ОР=0,94, 95% ДИ 0,57–1,57; $p=0,82$) [7].

A. Tomelleri и соавт. [11] провели опрос 162 больных васкулитами с поражением сосудов крупного калибра (гигантоклеточный артрит-95, артериит Такаясу – 67). 51 больной получал метотрексат, 5 – лефлуномид, 53 – тоцилизумаб, 25 – инфликсимаб, 8 – комбинированную терапию БПВП+ГИБП. Диагноз COVID-19 верифицирован у 4 больных, из которых 2 были госпитализированы и в дальнейшем выписаны после излечения от инфекции. Авторами сделаны следующие выводы: а) фоновая иммуносупрессивная терапия у больных васкулитами с поражением крупных сосудов не оказывала значимого негативного влияния на течение COVID-19, б) необходимость приостановления иммуносупрессивной терапии у этих пациентов в период пандемии COVID-19 отсутствует.

В ретроспективное описательное исследование испанских авторов были включены 76 больных ИВРЗ (РА, СКВ, ССД, васкулиты и др.), получавших ритуксимаб (РТМ). Из 13 случаев SARS-CoV-2 тяжелая форма инфекции, требовавшая госпитализации, наблюдалась у 8 (61,5%). При этом дыхательная недостаточность имела место у 87,5% госпитализированных пациентов, у 42,9% потребовалась инвазивная ИВЛ, а 62,5% случаев соответствовали

критериям острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). За период госпитализации отмечено 3 летальных исхода, во всех случаях имелось ≥ 3 сопутствующих заболеваний. По мнению авторов, при ИВРЗ лечение РТМ можно рассматривать как фактор риска тяжелой инфекции SARS-CoV-2 [12]. В комментариях к данной публикации C.S. Kow и S.S. Hasan [13] подчеркивают необходимость более тщательной оценки риска неблагоприятных клинических исходов, связанных с COVID-19 и различными ГИБП. До получения новых результатов, оптимальным вариантом, вероятно, будет более осмотровый подход с рутинным мониторингом уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови и прекращение терапии РТМ пациентов, у которых развивается гипогамма-глобулинемия на фоне пандемии COVID-19.

Как следует из вышеизложенного, основные положения опубликованных в марте 2020 г. рекомендаций Ассоциации ревматологов России, касающиеся необходимости продолжения терапии БПВП и ГИБП у больных ИВРЗ в отсутствие симптомов COVID-19 и других инфекций, а также целесообразности снижения дозы ГК до минимально возможной, получили подтверждение в дальнейших исследованиях.

COVID-19 – это проблема тромбовоспаления и аутоиммунитета

В период пандемии COVID-19 отмечено явное нарастание интереса к проблемам тромбовоспаления (иммунотромбоза). Показано, что тромботическое поражение артерий и вен различного калибра встречается примерно у одной трети пациентов с COVID-19, преимущественно при тяжелых ее формах. Важными компонентами патологического механизма иммунотромбоза являются активация врожденного иммунитета, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция. Основные вопросы, связанные с COVID-19-ассоциированной коагулопатией, были подробно освещены на страницах журнала ранее [14]. Направления будущих исследований, наряду с прочими, включают поиск прогностических маркеров иммунотромбоза, рациональных подходов к его профилактике с помощью антикоагулянтов, оценку влияния на иммунотромбоз других методов лечения COVID-19 (в частности, дексаметазона), а также поиск новых целевых терапевтических вмешательств. Выполнение указанных работ целесообразно проводить в рамках продольных когортных исследований, что позволит определить оптимальные сроки и категории пациентов, для которых изучаемое вмешательство будет полезным. «Нарастающее понимание сложного патофизиологического взаимодействия между иммунной системой и гемостазом при COVID-19 поможет в разработке новых методов лечения и смягчении нецелевых эффектов иммуномодуляции» [15].

Накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало предпосылки для репозиционирования применяемых в ревматологии противовоспалительных лекарственных препаратов.

Поскольку не только вирусемия SARS-CoV-2, но и разнообразные аутоиммунные нарушения составляют патогенетическую основу COVID-19, внимание клиницистов было привлечено к противовоспалительным препаратам, широко применяемым в терапии ИВРЗ. Однако при попытке перепрофилировать антиревматические

препараты для COVID-19 «обязательный сбор всех вспомогательных данных, касающихся биомаркеров, фармакодинамики и безопасности, в целевой группе был ограничен или проигнорирован, хотя и из лучших побуждений» [16]. Как отмечают N. Sinha и G. Balayla [17], пандемия COVID-19 представляет собой классический конфликт между клинической и академической медициной. «В то время как клиническая медицина «у постели больного» включает медицину, основанную на доказательствах, она также позволяет назначать методы лечения, которые могут быть основаны на доклинических данных *in vitro* или ограниченных клинических результатах».

Вышесказанное в первую очередь относится к гидроксихлорохину (ГХ). Подоплека «воодушевления» этим препаратом была обусловлена его активностью *in vitro* против SARS-CoV-2 наряду с данными незначительного по объему неконтролируемого исследования, выполненного в Китае. ГХ – препарат, обладающий антивирусными и иммуномодулирующими свойствами, широко позиционировался как терапевтическое и/или профилактическое средство от COVID-19. Возникший в результате ажиотажный спрос на ГХ существенно сократил предложение, что сказалось на пациентах с ИВРЗ (в первую очередь РА и СКВ), которые успешно применяли этот препарат на протяжении десятилетий. «Однако по мере того как наблюдательные исследования увеличивались в размерах и строгости, данные становились все менее обнадеживающими. Неудивительно, что результаты рандомизированных клинических испытаний (РКИ) совпали с отрицательными данными наблюдательных исследований» [16]. Тем не менее, несмотря на то что ГХ в качестве противовирусного средства не оправдал возлагавшихся на него ожиданий, он по-прежнему остается в арсенале ревматологов как БПВП в терапии ряда ИВРЗ. Эксперты Американской коллегии ревматологов подчеркивают, что в контексте нехватки лекарств из-за COVID-19 следует избегать новых назначений ГХ по показаниям, не утвержденным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) [18].

ГК на сегодняшний день относятся к препаратам, активно применяемым в терапии среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19. Данные исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapy) показали, что применение дексаметазона (6 мг в день в течение 10 дней) у больных COVID-19 вело к значимому снижению частоты летальных исходов среди пациентов, находящихся на ИВЛ (29,3% и 41,4%; ОР 0,64; 95% ДИ, 0,51–0,81) и пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке (23,3% и 26,2%; ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,94). Однако в группе пациентов, у которых не было необходимости в оксигенации, различия в эффективности дексаметазона, по сравнению с контролем, не наблюдались [19]. По мнению отечественных авторов, пульс-терапия метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 позволяет снизить активность системного воспалительного ответа, приводит к уменьшению степени выраженности коагуляционных нарушений и способствует восстановлению оксигенирующей функции легких. Учитывая высокую эффективность и низкую стоимость, данный метод является одним из наиболее перспективных при ведении больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для установления прогностических

критериев высокого риска прогрессирования для определения оптимального времени для добавления терапии ГК [20]. В результате метаанализа, включавшего 44 исследования с участием 20 197 пациентов, подтверждено положительное действие ГК в плане снижения 28-дневной летальности и потребности в ИВЛ. В то же время в отдельных работах обращали на себя внимание задержка клиренса SARS-CoV-2 (что, вероятно, могло быть обусловлено преждевременным назначением ГК в период активной вирусной репликации) и нарастание числа вторичных инфекций [21]. Более того, применение ГК в фазу вирусной нагрузки (т.е. в течение первых 7–10 дней болезни) может повлечь за собой усугубление последней с дальнейшим нарастанием интенсивности воспалительного ответа и выраженным ухудшением состояния больного. Как отмечают М. Matthey и К. Wick [21], ГК могут оказывать как пагубное, так и благоприятное воздействие на разных стадиях SARS-CoV-2-инфекции, поражения легких и ОРДС [22]. Таким образом, оптимальное время назначения, доза и продолжительность приема ГК с точки зрения эффективности и безопасности остаются предметом дальнейших исследований. «С учетом доступности ГК как по цене, так и по их наличию в аптечной сети указанная область исследований должна стать всеобщим приоритетом».

Накоплен большой положительный опыт применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при COVID-19, преимущественно в открытых исследованиях и сериях наблюдений. Однако, по данным абсолютного большинства крупных РКИ и метаанализов, препарат практически не уменьшал летальность [23–27]. В частности, в ходе международного РКИ EMPACTA (Evaluating Minority Patients with Actemra) была изучена эффективность и безопасность ТЦЗ у 389 госпитализированных пациентов с пневмонией в рамках COVID-19, которым не проводили ИВЛ. В группе, получавшей ТЦЗ, наблюдали значимое снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо (12,2 и 19,4% соответственно; ОР 0,56, 95% ДИ 0,33–0,97, $p=0,04$). Однако показатели летальности между группами через 28 дней существенно не отличались (10,4 и 8,6% соответственно) [30]. Таким образом, это исследование показало, что ТЦЗ снижает вероятность перевода на ИВЛ у определенной части больных с COVID-19-пневмонией, но при этом не уменьшает летальность [28]. В ретроспективном когортном исследовании у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в ОРИТ, отечественные авторы не выявили снижения летальности как при более раннем (до интубации), так и позднем (после начала ИВЛ) введении ТЦЗ в дозе 400 мг по сравнению с контрольными группами больных, получавших только стандартную терапию [29]. С другой стороны, по данным крупного ретроспективного исследования, включавшего более 5700 больных COVID-19 пневмонией, в группе пациентов, получавших комбинацию ГК+ТЦЗ, отмечена более низкая смертность по сравнению с терапией по стандарту (отношение рисков — HR 0,44; 95% ДИ, 0,35–0,55; $p<0,0001$), ГК в отдельности (HR, 0,66; 95% ДИ, 0,53–0,83; $p=0,004$) или в сочетании с анакинрой (HR, 0,64; 95% ДИ, 0,50–0,81; $p=0,003$) [30]. Таким образом, поиск места ТЦЗ в терапии COVID-19 продолжается по-прежнему, и данный аспект требует дальнейшего изучения.

Препарат барицитиниб (БАРИ) — ингибитор янускиназ 1-го и 2-го типов, обладающий противовоспалитель-

ным действием, в начале 2020 г. привлек внимание исследователей в связи с его способностью подавлять активность определенных ферментов (AP-2-ассоциированной протеинкиназы и циклин-G-ассоциированной киназы), регулирующих процесс рецептор-опосредованного эндцитоза, т.е. основного пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Помимо этого, минимальное взаимодействие БАРИ с ферментами семейства P450 позволяло его применять в сочетании с такими противовирусными препаратами, как лопинавир/ритонавир и ремдесивир. В ноябре 2020 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение БАРИ в сочетании с ремдесивиром для лечения предполагаемого или лабораторно подтвержденного COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте двух лет и старше, требующих дополнительной оксигенации, ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации. Данное решение FDA базировалось на результатах РКИ -АСТТ-2, проведенного Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (США) и включавшего 1033 пациента с умеренным или тяжелым COVID-19. 515 пациентов (1 группа) получали БАРИ (4 мг/сут в течение 14 дней) + ремдесивир и 518 пациентов (2 группа) — плацебо + ремдесивир. Срок наблюдения составил 29 дней. Под выздоровлением понималось состояние пациента, когда он был готов к выписке (не нуждался в дополнительном кислороде или постоянном медицинском наблюдении) или уже выписан из стационара к концу срока наблюдения. Медиана времени, необходимого для выздоровления, составила 7 дней в 1-й группе и 8 — во 2-й ($p=0,04$). Кроме того, в 1-й группе к 15-му дню лечения отмечен 30%-ный рост вероятности улучшения клинического статуса (по 8-бальной ординальной шкале) ($p=0,04$). Частота летальных исходов в обеих группах значимо не различалась — 5,1 и 7,8% соответственно, $p=0,09$. Однако, вероятность развития ухудшения состояния пациента (вплоть до ИВЛ или летального исхода) на 29-й день была ниже в 1-й группе (отношение рисков 0,77; 95% ДИ 0,60–0,98) [31].

В то же время, как подчеркивает FDA, вышеуказанный регуляторный вердикт вынесен в рамках процедуры экстренного разрешения (Emergency Use Authorization — EUA), но не полноценного одобрения. Статус экстренного разрешения означает более широкое внедрение указанной комбинации препаратов в клиническую практику, при этом доказательная база их эффективности по-прежнему остается неполной, что не позволяет выносить безоговорочно положительное решение в пользу их применения в терапии COVID-19. Поэтому БАРИ не одобрен в качестве самостоятельного средства для лечения COVID-19. Изучение безопасности и эффективности этого метода экспериментальной терапии COVID-19 продолжается [32].

Вакцинация против COVID-19

В современных условиях пандемии коронавирусной инфекции большие надежды связаны с созданием и быстрым внедрением в клиническую практику различных вакцин против COVID-19.

По состоянию на 10.01.2021 в РФ зарегистрированы две вакцины против COVID-19: двухкомпонентная векторная — «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России) и пептидная — «ЭпиВакКорона» (ГНЦ ВБ «Вектор»). В настоящее время обе вакцины интенсивно

изучаются в рамках пострегистрационных клинических исследований. Близится регистрация еще одной отечественной вакцины, которую разрабатывают в ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН. Эта вакцина — цельновирионная. В ее основе используют специально обработанный вирус SARS-CoV-2, у которого нет инфекционных свойств, но сохранена способность вызывать иммунную реакцию. Первая фаза испытаний третьей вакцины проходит успешно.

Применение указанных вакцин у больных ИВРЗ поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью и безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Как и в случаях со всеми вакцинами, прошедшими строго контролируемые испытания и процедуры лицензирования, ожидается, что преимущество иммунизации против COVID-19 (предотвращение или уменьшение тяжести инфекции) значительно перевесит любой риск, связанный с вакциной. Однако данное положение, несомненно, нуждается в подтверждении в ходе клинических исследований.

Не меньшее значение имеет иммуногенность вакцин против COVID-19 у ревматологических пациентов, в т.ч. получающих иммуносупрессивную терапию. В настоящее время остается неясным, как долго сохраняются протективные уровни антител против COVID-19 после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, сохраняется неопределенность относительно продолжительности иммунного ответа после вакцинации от SARS-CoV-2.

Таким образом, на сегодня какие-либо данные об эффективности, иммуногенности и безопасности вакцин против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ как в России, так и во всем мире отсутствуют. В связи с этим дать какие-либо рекомендации по применению указанных вакцин в ревматологии в настоящее время не представляется возможным. Однако, вне всякого сомнения, назрела настоятельная необходимость в проведении клинических исследований вакцин против COVID-19 с целью оценки их эффективности, иммуногенности и безопасности у пациентов с ИВРЗ.

Заключение

Таким образом, мы лишь вкратце рассмотрели некоторые аспекты и практические подходы к ведению больных ИВРЗ и COVID-19, которые необходимо принимать во внимание врачам-ревматологам в их клинической практике. К сожалению, рамки передовой статьи не позволяют проанализировать в полном объеме все известные на сегодняшний день ревматологические компоненты такой многогранной проблемы как COVID-19. Вместе с тем, несмотря на отмеченный выше значительный прогресс, в наших знаниях сохраняется достаточное количество пробелов, касающихся эпидемиологии, патогенеза, особенностей клинической картины и т.д. В частности, остается неясной длительность гуморального и Т-клеточного иммунного ответа у переболевших COVID-19 в плане обеспечения защиты от повторной инфекции, а также степень выраженности указанных реакций у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию. Насколько значимой станет проблема так называемых «постковидных» аутоиммунных реакций, описанию которых уже сегодня посвящено достаточное количество публикаций? С этим же переключаются вопросы отдаленных исходов COVID-19 у больных ИВРЗ с уточнением возможности и частоты развития у них преходящих или стойких последствий (неврологических, респираторных и т.д.) перенесенной инфекции. В целом предстоит еще очень большая работа, ибо «то, что мы знаем, — ограничено, а то, чего мы не знаем, бесконечно» (П.С. Лаплас).

Дополнительная информация

Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123–132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
- Sarzi-Puttini P, Marotto D, Caporali R, et al. Prevalence of COVID infections in a population of rheumatic patients from Lombardy and Marche treated with biological drugs or small molecules: A multicentre retrospective study. *J Autoimmun*. 2021;116:102545. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102545
- Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7): 102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575
- Costantino F, Bahier L, Tarancón LC, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: clinical features, risk factors and treatment adherence. *Joint Bone Spine*. 2020;105095. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105095
- Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79:1170–3. doi: 10.1101/2020.05.11.20097808
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
- FAI2R/SFR/SNFM/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 2; annrheumdis-2020-218–310. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218-310
- Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TY, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2020 Nov 30; annrheumdis-2020-219–279. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219-279
- Ahmed S, Gasparyan AY, Zimba O. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021; 1–14. doi: 10.1007/s00296-020-04764-5

11. Tomelleri A, Sartorelli S, Campochiaro C, et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1252–1253. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600
12. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2015–2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
13. Kow CS, Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2117–2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0
14. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, 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, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated (autoimmune) 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
15. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* 2021 Jan 6; thoraxjnl-2020-216243. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243
16. Solomon DH, Bucala R, Kaplan MJ, Nigrovic PA. The “Infodemic” of COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1806–1808. doi: 10.1002/art.41468
17. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgrad Med J.* 2020;96(1139):550–555. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137785
18. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec 5. doi: 10.1002/art.41596
19. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
20. Зайцев АА, Голухова ЕЗ, Мамалыга МЛ, и др. Эффективность пульстерапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020; 22(2):88–91. [Zaitsev A.A.I., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;22(2):88–91 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2020.2.88-91
21. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care.* 2020;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9
22. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6218–6221. doi: 10.1172/JCI143331
23. Rosas I, Bräu N, Water M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.08.27.20183442
24. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
25. Hermine O, Xavier M, Tharaux P, et al. CORIMUNO-19 Collaborative Group Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
26. Stone JH, Frigault M, Serling-Boyd N, et al. BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *New Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
27. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damla M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; S1198-743X(20)30690-X. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.036
28. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
29. Моисеев СВ, Авдеев СН, Тао ЕА, и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. *Клин. фарм. тер.* 2020;29(4):17–25. [Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(4):17–25 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25
30. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest.* 2020;S0012-3692(20)34901-1. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.275
31. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
32. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. Доступно по ссылке: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery

Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

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