

Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии

Т.В. Бекетова, В.В. Бабак, М.Д. Супрун

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна; tvbek22@rambler.ru

Contacts: Tatiana Beketova; tvbek22@rambler.ru

Поступила 20.12.2020
Принята 26.01.2021

В настоящее время вопросы влияния терапии генно-инженерными биологическими препаратами на риск инфицирования и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ) окончательно не решены; опубликованные наблюдения немногочисленны. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о возможном синергизме патологических механизмов АНЦА-СВ и COVID-19 тяжелого течения, прежде всего в контексте синдрома обструктивного тромбоза сосудов микроциркуляции легких как проявления острого воспалительного синдрома при COVID-19. Случаи COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом или лечение антагонистом интерлейкина-5 меполизумабом, требуют всестороннего анализа. По итогам первых 8 месяцев пандемии COVID-19 представлены результаты анализа течения и исходов COVID-19, основанные на наблюдении 128 пациентов с АНЦА-СВ, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (126 пациентов получали ритуксимаб, 6 — меполизумаб, в том числе 4 — после терапии ритуксимабом). Медиана возраста пациентов составила 51 (20–81) год; 61,7% — женщины. У 58 пациентов был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА); у 38 — микроскопический полиангиит (МПА); у 24 — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), в том числе у 54,2% из них — АНЦА-негативный вариант; у 8 пациентов — АНЦА-СВ с неопределенной нозологической принадлежностью. В период пандемии в связи с активностью или высоким риском рецидива АНЦА-СВ 47,6% (60/126) пациентам назначали ритуксимаб, в 6 случаях — меполизумаб. В первые 3 месяца пандемии частота COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение генно-инженерными биологическими препаратами, составила 4,3% (5/115); заболевание протекало относительно благополучно, во всех случаях наступило выздоровление. Через 3–6 месяцев антитела к коронавирусу IgG сохранялись только у 1 из 4 пациентов. С сентября 2020 г. отмечен рост заболеваемости в 3 раза, при этом наблюдалось более тяжелое течение заболевания. За 8 месяцев пандемии COVID-19 диагностирован у 17,2% (22/128) пациентов; медиана возраста заболевших — 55 (25–81) лет; 54,5% — женщины. 21 из 22 пациентов получал ритуксимаб, 2/22 — меполизумаб (в том числе в 1 случае — после ритуксимаба). Частота COVID-19 была ниже при ГПА (15,5%), чем при МПА и ЭГПА (21,1 и 20,8% соответственно). Летальность составила 13,6%, включая 2 пациентов с МПА и 1 — с ГПА. При анализе выживаемости пациентов с АНЦА-СВ за последние 5 лет в группе, получавшей терапию ритуксимабом, отмечено ухудшение прогноза: в 2020 г. зарегистрированы 3 летальных исхода, обусловленных COVID-19, за 5 предшествующих лет было в общей сложности 2 летальных исхода. Среди описанных в литературе 8 случаев АНЦА-СВ с COVID-19 на фоне лечения ритуксимабом обобщенная летальность составила 12,5%. Обсуждаются опубликованные сведения о применении ритуксимаба в период пандемии COVID-19 и вопросы влияния В-клеток и их деpleции на течение и исходы COVID-19. По-видимому, анти-В-клеточная терапия, не снижая риск инфицирования, способна оказывать протективный эффект в отношении тяжелого/катастрофического течения COVID-19, что тем не менее может оказаться недостаточным у пациентов с АНЦА-СВ в активной стадии заболевания на фоне полиорганного поражения. Среди пациентов с ЭГПА и COVID-19 во всех случаях наступило выздоровление. Обсуждаются немногочисленные данные литературы, свидетельствующие о снижении тяжести течения COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой в результате лечения меполизумабом. Исключительно важным является дальнейший анализ случаев COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами.

Ключевые слова: COVID-19, ритуксимаб, меполизумаб, В-клетки, интерлейкин-5, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Для цитирования: Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):37–46.

THE COURSE AND OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED
SYSTEMIC VASCULITIS, RECEIVING BIOLOGICAL THERAPY (RITUXIMAB, MEPOLIZUMAB):
THE RESULTS OF THE FIRST 8 MONTHS OF THE PANDEMIC

Tatiana V. Beketova, Valeriya V. Babak, Marina D. Suprun

Objective. Currently, the issues of the effect of anti-B cell therapy or inhibitor of interleukin 5 on the risk of COVID-19 infecting and outcomes in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) has not been completely studied. We present an analysis of the COVID-19 course and outcomes in AAV patients treated with rituximab or mepolizumab from one rheumatology center registry.

Methods. From November 11 to November 15, 2020, a cross-sectional study was conducted using telephone and online surveys, and information was collected from all 128 AAV patients treated with rituximab in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients mean age was 51 (20–81) years, 61.7% were women. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) was diagnosed in 58 patients, microscopic polyangiitis (MPA) — in 38, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) — in 24 (including 54.2% of ANCA-negative cases), and AAV with uncertain nosological affiliation — in 8 patients. Due to the disease activity or a high risk of AAV recurrence during the pandemic rituximab was prescribed in 60/126 (47.6%) patients, and mepolizumab — in 6 cases.

Results. In the spring of the pandemic (until May 2020), the incidence of COVID-19 in AAV patients treated with rituximab was 4.3%, the disease course was relatively favorable. All patients recovered. At month 3–6, antibodies to SARS-CoV-2 IgG persisted in only 1 out of 4 patients. Since September 2020, the incidence has increased 3-fold, with a more severe course of COVID-19. In total, in the period until November 11, 2020, COVID-19 was diagnosed in 17.2% (22/128); the mean age of patients was 55 (25–81) years; 54.5% were women. 21/22 patients were on rituximab therapy, 2 patients had mepolizumab therapy (including 1 case after previous rituximab therapy). COVID-19 incidence was lower in patients with GPA (15.5%) vs MPA and EGPA (21.1% and 20.8% respectively). The mortality rate was 13.6%, including 2 patients with MPA and 1 patient with GPA. When analyzing the 5-year survival rate according to the registry of AAV patients treated with rituximab, prognosis worsening was noted; in 2020 there were 3 deaths due to COVID-19, in the previous 5 years — only 2 deaths.

Discussion. Taking into account the fact the mechanisms of AAV and severe COVID-19 are largely synergistic (primarily in the context of microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome as manifestation of the acute inflammatory syndrome), the activity of AAV can potentially contribute to the disease onset and a severe course of COVID-19. Given the previously published information on the use of rituximab during the COVID-19 pandemic for various diseases, it seems that B cell depletion, without reducing the risk of infection, may have a protective effect with regard to the risk of severe/catastrophic COVID-19, which, however, can be insufficient in AAV patients. Further analysis of COVID-19 cases in patients with AAV and other immuno-inflammatory rheumatic diseases is exceptionally important.

Keywords: COVID-19, Rituximab, Mepolizumab, B-cells, interleukin-5, ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

For citation: Beketova TV, Babak VV, Suprun MD. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):37–46 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46

В настоящее время вопросы влияния терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) на риск инфицирования и исходы COVID-19 тяжелого течения у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ), окончательно не решены; опубликованные наблюдения немногочисленны. С начала пандемии COVID-19, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 г., велась широкая дискуссия о безопасности ГИБП [1], прежде всего анти-В-клеточной терапии, в том числе рассматривались рекомендации по ограничению применения препаратов с данным механизмом действия. Вместе с тем в период пандемии COVID-19 нельзя не учитывать риски при отмене лечения ГИБП, что может привести к прогрессированию или рецидиву потенциально жизнеугрожающего заболевания.

Особую актуальность вопросы лечения в период пандемии COVID-19 приобретают для АНЦА-СВ, при которых зарегистрированными показаниями являются применение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (ГПА) и микроскопическим полиангиитом (МПА), а также антагониста интерлейкина (ИЛ) 5 меполизумаба — у пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА).

Для всех нозологических форм АНЦА-СВ типичны высокая частота поражения органов дыхания, верхних дыхательных путей (58–96%), бронхов и легких (65–100%), склонность к рецидивам [2]. Весомые предположения для восприимчивости к инфекции COVID-19 создает некротизирующее поражение барьерных органов (верхние дыхательные пути, легкие), основной точки входа

коронавируса, наряду с клетками роговицы глаза, слизистой оболочки кишечника, других органов [3]. Дополнительным фактором является иммуносупрессивная терапия, назначаемая всем пациентам с АНЦА-СВ на индукционном и поддерживающем этапах лечения, что способствует развитию вторичного иммунодефицитного состояния с повышением риска серьезных инфекций, в первую очередь респираторных [2, 4]. Еще одним обстоятельством, повышающим интерес к АНЦА-СВ в контексте коронавирусной инфекции (табл. 1), является близость представлений о патологических процессах, характеризующих АНЦА-СВ, и новой концепции MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome; синдром обструктивного тромбовоспаления сосудов микроциркуляции легких при COVID-19) как проявлении острого воспалительного синдрома при COVID-19 тяжелого/катастрофического течения с поражением как легких, так и других различных органов и систем [5–8].

Как и при АНЦА-СВ [9], в патогенезе COVID-19 тяжелого течения обсуждается значение патологической активации В-клеточного звена иммунитета и гиперпродукции антител (антител к SARS-CoV-2, аутоантител к интерферону) [10–16], альтернативного и лектинового пути комплемента [17, 18], нейтрофилов [3, 19–22]. При COVID-19 возможна внелегочная локализация поражения микрососудистого русла с вовлечением нервной системы, миокарда, почек, кожи [6–8, 10, 23–32]; кроме того, описано развитие у детей с COVID-19 васкулита, синдрома Кавасаки, других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний [33, 34]. Следует обратить внимание на возможность деструктивного поражения легких при COVID-19 [35].

Кроме того, в последнее время все больше сближаются подходы в лечении — с назначением при тяжелом/катастрофическом течении COVID-19 глюкокортикоидов, ГИБП, прежде всего ингибиторов провоспалительных цитокинов. Опубликованы сообщения об эффективном применении антагониста компонента комплемента C5 — экулизумаба, циклоспорина [7, 9, 35–37].

Таким образом, у пациентов с АНЦА-СВ при инфицировании коронавирусом возможно прогрессирование двух патологических состояний с синергичными механизмами и связанное с этим повышение риска неблагоприятного прогноза. Случаи COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ на фоне лечения ГИБП представляют значительный интерес и требуют всестороннего анализа.

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» накоплен 10-летний опыт анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-СВ [38], за последний год приобретен опыт лечения меполизумабом. Представляем результаты анализа течения и исходов COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих ГИБП (ритуксимаб, меполизумаб), по итогам первых 8 месяцев пандемии COVID-19.

Материал и методы

В группе пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ГИБП в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», дважды было проведено поперечное исследование с использованием телефонного и онлайн-опросов пациентов: с 11 по 15 июня

2020 г., через 3 месяца после объявления пандемии COVID-19, и с 11 по 15 ноября 2020 г., по окончании 8 месяцев пандемии. Сведения были получены от всех пациентов, находившихся в данные периоды под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Сведения о нозологической форме, тяжести течения АНЦА-СВ и ранее проводимой терапии были получены из базы данных регистра пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом, и амбулаторных карт пациентов. Нозологические формы АНЦА-СВ были диагностированы в соответствии с алгоритмом, учитывающим суррогатные критерии гранулематоза, васкулита и классификационные критерии ЭГПА [2]. Во всех случаях ГПА и МПА в анамнезе было доказано наличие гиперпродукции АНЦА; среди пациентов с ЭГПА 54,2% были АНЦА-негативны.

При анализе результатов исследования для включения в группу COVID-19 учитывали больных АНЦА-СВ, получавших лечение ГИБП, с подтвержденным COVID-19 при исследовании мазка со слизистой носоглотки/ротоглотки методом ПЦР и/или выявлением антител к коронавирусу и/или госпитализированных в коронавирусный стационар с диагнозом внебольничная пневмония. У 2 пациентов с ЭГПА установленная коронавирусная пневмония была диагностирована до назначения ГИБП (меполизумаб), пациенты получали стационарное лечение, у них наступило выздоровление. При анализе результатов исследования данные случаи не были включены в статистический анализ заболеваемости COVID-19, поскольку не соответствовали выбранным критериям (не получали ГИБП в период коронавирусной инфекции).

Таблица 1. Сравнительная характеристика АНЦА-СВ и COVID-19 тяжелого течения

Характеристика	АНЦА-СВ	COVID-19 тяжелого течения
Поражение легких	Высокая частота поражения легких при всех формах АНЦА-СВ (65–100%). Для ГПА характерны легочные инфильтраты с деструкцией и образованием полостей, для МПА – геморрагический альвеолит, для ЭГПА – бронхиальная астма и эозинофильная пневмония	Вирусная пневмония – основное клиническое проявление, определяющее прогноз. Возможно деструктивное поражение легких
Поражение других органов	Характерна триада поражения верхних дыхательных путей, легких и почек, могут вовлекаться любые другие органы и системы	Возможна внелегочная локализация поражения, включая нервную систему, почки, миокард, другие органы
Патология сосудов	Системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов. В активную фазу – гиперкоагуляция	Обструктивное тромбовоспаление сосудов микроциркуляции легких и внелегочных сосудов. Повышение случаев синдрома Кавасаки в период пандемии COVID-19
Воспалительная активность	Высокая и очень высокая. Характерно повышение уровней СРБ, СОЭ, тромбоцитов крови	Очень высокая при тяжелом течении. Характерно повышение уровней СРБ, интерлейкина 6, ферритина крови
Гиперпродукция антител	Патогенетическое значение АНЦА	Активация экстрафолликулярного В-клеточного пути. Положительная корреляция между титром антител к SARS-CoV-2 и клинической тяжестью COVID-19. При тяжелом COVID-19 – высокие титры аутоантител ИФН-α2 и/или ИФН-ω
Патология нейтрофилов	Активация нейтрофилов, опосредованная АНЦА, является ключевым звеном патогенеза	Отмечены изменения морфологии нейтрофилов. Нетоз, высвобождение сериновых протеаз нейтрофилов способствуют активации системы комплемента, гиперкоагуляции, повреждению эндотелия, продукции провоспалительных цитокинов. При тяжелом течении – повышение количества нейтрофилов в крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа
Патология комплемента	Активация альтернативного пути комплемента. В клиническом исследовании доказана эффективность антагониста C5a рецептора комплемента авакопана	Активация альтернативного и лектинового путей комплемента. Сообщения об эффективном применении при тяжелом COVID-19 антагониста компонента комплемента C5 – экулизумаба
Лечение	Цитостатики, ритуксимаб, глюкокортикоиды. В активную фазу – антикоагулянты	Антикоагулянты. При тяжелом течении – глюкокортикоиды, ГИБП (антагонисты провоспалительных цитокинов), ингибиторы Jak, циклоспорин
Прогноз	При генерализованной форме АНЦА-СВ без лечения продолжительность жизни не превышает 1 года	Высокая летальность при тяжелом/катастрофическом течении COVID-19

На первом этапе (через 3 месяца пандемии) группа АНЦА-СВ включала 115 пациентов. 114 пациентов получали анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (преимущественно Ацеллбия), 2 больным ЭГПА был назначен антагонист ИЛ 5 меполизумаб (Нукала), в том числе в 1 случае — после лечения ритуксимабом.

На втором этапе (по истечении 8 месяцев пандемии) были обследованы 128 пациентов (58 пациентов с ГПА, 38 — с МПА, 24 — с ЭГПА, 8 — с неуточненной нозологической принадлежностью АНЦА-СВ), медиана возраста — 51 (20–81) год, 61,71% — женщины. К этому времени 126/128 пациентов получали ритуксимаб (58 пациентов с ГПА, 38 — с МПА, 22 — с ЭГПА, 8 — с неуточненной нозологической принадлежностью АНЦА-СВ). Медиана продолжительности лечения ритуксимабом составила 49 (1–121) месяцев, суммарная доза — 3,5 (0,5–9,5) г; в 20/126 (15,87%) случаях интервал между последней инфузией ритуксимаба и началом пандемии COVID-19 превышал 12 месяцев. В период пандемии COVID-19 лечение ритуксимабом в дозе 500–2000 мг получали 60/126 (47,61%) пациентов с активностью АНЦА-СВ или высоким риском рецидива с поражением жизненно важных органов, в том числе в 11 случаях ритуксимаб был назначен впервые. У всех пациентов в результате терапии ритуксимабом отмечено улучшение или достижение ремиссии АНЦА-СВ. За 8-месячный период наблюдения серьезные нежелательные реакции, не связанные с COVID-19, ограничивались 1 случаем двусторонней пневмонии с отрицательными результатами исследования мазка со слизистой носоглотки методом ПЦР и отсутствием антител к коронавирусу; в результате амбулаторного лечения наступило выздоровление. Данный случай не был включен в группу COVID-19, так как не соответствовал выбранным критериям.

Всем 6 пациентам с ЭГПА, получавшим меполизумаб, лечение было назначено после начала пандемии COVID-19, в том числе в 4 случаях — после лечения ритуксимабом с недостаточным эффектом (у 3 пациентов) или противопоказаниями для дальнейшего лечения (у 1 пациента — поздняя отсроченная нейтропения тяжелого течения). Поскольку при назначении меполизумаба после ритуксимаба у пациентов, как правило, сохранялось пониженное число CD19⁺ В-клеток в циркуляции, данные 4 случая при проведении анализа учитывались в группе ритуксимаба. Медиана продолжительности лечения меполизумабом составила 5 (1–8) месяцев. Назначение меполизумаба у всех пациентов привело к улучшению или ремиссии ЭГПА без нежелательных реакций, не связанных с COVID-19.

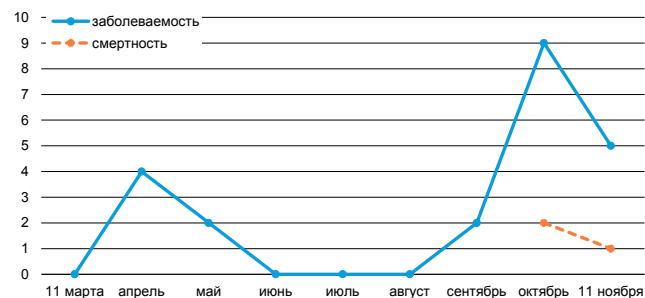


Рис. 1. Заболеваемость COVID-19 и смертность у пациентов с АНЦА-СВ на протяжении 8 месяцев пандемии, собственные результаты

Результаты

Через 3 месяца пандемии COVID-19 был диагностирован у 5/115 (4,34%) пациентов (2 пациента с ГПА, 2 — с МПА, 1 — с ЭГПА; 4 пациента получали ритуксимаб, 1 — меполизумаб). У 2 пациентов (1 получал ритуксимаб, 1 — меполизумаб) отмечено легкое течение COVID-19 без клинических и/или рентгенологических признаков поражения легких; 2/5 (40 %) пациента были госпитализированы, но ни в одном случае не требовалась кислородная поддержка, и у всех наблюдался благополучный исход с выздоровлением (табл. 2). При повторном исследовании антител к коронавирусу у 4 пациентов через 3–6 месяцев от начала заболевания антитела IgG сохранились только в 1 случае. В летний период новые случаи COVID-19 отсутствовали.

С сентября 2020 г. отмечен рост заболеваемости COVID-19 в 3,1 раза (рис. 1, табл. 2), при этом отмечено более тяжелое течение COVID-19. 10/17 (58,82%) пациентов были госпитализированы, у 8 из них отмечались снижение SpO₂ в пределах 70–94% и потребность в кислородной поддержке, в 3 случаях — с летальным исходом (все пациенты получали ритуксимаб; 2 пациента с МПА, 1 — с ГПА).

В общей сложности за 8 месяцев пандемии COVID-19 диагностирован у 22/128 (17,18%) пациентов с АНЦА-СВ (9 пациентов с ГПА, 8 — с МПА, 5 — с ЭГПА; медиана возраста составила 55 (25–81) лет; 54,54% — женщины). 21/22 пациент получал ритуксимаб, 2/22 — меполизумаб (в том числе в 1 случае — после ритуксимаба). 14/21 (66,66%) заболевших COVID-19 пациентов получали ритуксимаб в период пандемии.

Частота COVID-19 среди пациентов, получавших ритуксимаб в период пандемии, была в 2 раза выше, чем в остальной группе пациентов: соответственно 23,33% (14/60) и 10,60% (7/66) случаев. В случаях стойкой ремиссии АНЦА-СВ с интервалом более 12 месяцев между последней инфузией ритуксимаба и началом пандемии частота COVID-19 составила 5% (1/20), среди 6 пациентов, получивших последнюю инфузию ритуксимаба более чем за 24 месяца до марта 2020 г., случаев инфицирования SARS-CoV-2 не выявлено.

12/22 (54,54%) заболевших COVID-19 пациентов были госпитализированы, из них 8 (66,66%) требовалась кислородная поддержка. У 3/22 (13,63%) пациентов тяжелое течение COVID-19 привело к летальному исходу, все получали лечение ритуксимабом (1 пациент с ГПА, 2 — с МПА; 2 женщины, 1 мужчина; возраст — 50, 56 и 69 лет соответственно); сведения о проводимом лечении COVID-19 были неполными или не были получены. У 2 из 3 пациентов с летальными исходами, причиной смерти которых был COVID-19, отмечалась неполная ремиссия АНЦА-СВ и была поздняя госпитализация на стадии распространенного поражения легких с выраженными явлениями дыхательной недостаточности. Еще в одном фатальном случае отмечался рецидив АНЦА-СВ; сведения о течении COVID-19 и проводимом лечении не были получены; инфекция SARS-CoV-2 подтверждена при ПЦР-исследовании, в качестве причины смерти указана застойная сердечная недостаточность.

Двое пациентов с ЭГПА заболели COVID-19 на фоне лечения меполизумабом. В одном случае наблюдалось легкое течение COVID-19, в другом потребовалась госпитализация с кислородной поддержкой и лечением ингибитором ИЛ 6 и высокими дозами глюкокортикоидов; в последующем наступило выздоровление.

Таблица 2. Течение и исходы COVID-19 у 22 пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение ГИБП, по данным собственного наблюдения

№	Месяц заболевания COVID-19	Пол/возраст, годы	Диагноз АНЦА-СВ специфичность АНЦА	ГИБП		Диагностика COVID-19 (мазок ПЦР, антитела SARS-CoV-2)	Поражение легких	Внелегочные проявления COVID-19	Течение COVID-19/Исход
				СД РТМ, г	длительность терапии РТМ до COVID-19, мес				
1	Апрель	м/49	ГПА АНЦА +	5	64	ПЦР +	КТ2–3		Госпитализация/Выздоровление
2	Апрель	ж/59	ГПА аПРЗ	1	46	ПЦР + антитела +	КТ2	диарея	Госпитализация/Выздоровление
3	Апрель	ж/69	МПА аПРЗ	2,5	17	ПЦР – антитела +	КТ0	конъюнктивит	Легкое течение/Выздоровление
4	Апрель	м/37	ГПА аПРЗ	2	4	ПЦР +	КТ3 SpO ₂ 94%	тошнота	Госпитализация, тяжелое течение/Выздоровление
5	Май	м/56	ЭГПА АНЦА –	Меполизумаб		антитела +	н. д.		Легкое течение/Выздоровление
6	Май	м/42	МПА аПРЗ	4,5	74	ПЦР +	КТ2		Средней тяжести/Выздоровление
7	Сентябрь	м/55	ЭГПА аМПО	2	17	ПЦР +	н. д.	конъюнктивит, диарея	Легкое течение/Выздоровление
8	Сентябрь	ж/47	ЭГПА аМПО	6	35	ПЦР +	КТ2	миалгии	Госпитализация/Выздоровление
9	Октябрь	ж/50	МПА аМПО	3,5	27	н.д.	КТ4 SpO ₂ 73%		Госпитализация в коронавирусный стационар, тяжелое течение, ИВЛ/Exitus
10	Октябрь	ж/36	ЭГПА АНЦА –	4,5	53	ПЦР +	КТ2 сопутствующая бактериальная пневмония		Госпитализация, осложненное течение/Выздоровление
11	Октябрь	м/69	МПА аПРЗ	6	81	ПЦР +	КТ4		Госпитализация, тяжелое течение, ИВЛ/Exitus
12	Октябрь	ж/43	МПА аМПО	3	121	ПЦР +	Двух-сторонняя пневмония		Средней тяжести/Выздоровление
13	Октябрь	ж/56	ГПА аПРЗ	3,5	91	ПЦР +	Пневмония		Госпитализация в коронавирусный стационар/Exitus (причина – СН)
14	Октябрь	м/61	ГПА аПРЗ	9	91	ПЦР – антитела –	КТ2 SpO ₂ 94%		Госпитализация в коронавирусный стационар/Выздоровление
15	Октябрь	м/33	ГПА АНЦА +	5	46	ПЦР +	н. д.	диарея	Легкое течение/Выздоровление
16	Октябрь	ж/25	ГПА аПРЗ	2,5	13	ПЦР +	н. д.		Легкое течение/Выздоровление
17	Октябрь	ж/81	МПА аПРЗ	3	58	ПЦР +	КТ0	преходящее ОНМК	Госпитализация в коронавирусный стационар/Выздоровление
18	Ноябрь	м/67	ЭГПА аМПО	2,5	20	ПЦР +	КТ1		Средней тяжести/Выздоровление
19	Ноябрь	ж/64	ЭГПА АНЦА –	4 Меполизумаб	37	ПЦР +	КТ3 SpO ₂ 72%		Госпитализация, тяжелое течение, ингибитор ИЛ-6/Выздоровление
20	Ноябрь	ж/68	ГПА аПРЗ	3	4	ПЦР + антитела –	КТ3–4 SpO ₂ 70%		Госпитализация, тяжелое течение, ингибитор ИЛ-6/Выздоровление
21	Ноябрь	м/54	ГПА аМПО	0,5	1,5	антитела +	КТ1		Легкая форма/выздоровление
22	Ноябрь	ж/74	МПА аМПО	5,5	90	ПЦР +	КТ2	конъюнктивит, миалгии	Средней тяжести/Выздоровление

Примечание: ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, аПРЗ – антитела к протеиназе 3, аМПО – антитела к миелопероксидазе, СД РТМ – суммарная доза ритуксимаба, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СН – сердечная недостаточность

Частота заболевания COVID-19 на фоне лечения ГИБП была ниже при ГПА (15,51%), чем при МПА или ЭГПА (21,05 и 20,83% соответственно). Летальность при ГПА ниже, чем при МПА (11,11 и 25,0% соответственно). При анализе выживаемости пациентов с АНЦА-СВ за последние 5 лет в группе пациентов, получающих терапию ритуксимабом, отмечено ухудшение прогноза: в 2020 г. были зарегистрированы 3 летальных исхода, все обусловленные COVID-19, за 5 предшествующих лет — только 2 летальных исхода, причиной которых стали острый инфаркт миокарда (у пациента 82 лет с ГПА) и полиорганная недостаточность (у пациента 46 лет с 23-летним анамнезом тяжелого рефрактерного течения ГПА) (рис. 2).

Обсуждение

Представленные нами данные являются первым опубликованным анализом течения и исходов COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ГИБП (ритуксимабом и меполизумабом) в течение продолжительного периода пандемии (8 месяцев). Преимуществом исследования является то, что были собраны сведения обо всех без исключения пациентах, включенных в регистр ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Немногочисленные данные литературы свидетельствуют в пользу улучшения прогноза COVID-19 на фоне лечения меполизумабом. Так, в исследовании, проанализировавшем с 1 января по 10 мая 2020 г. 71 182 пациента с бронхиальной астмой [39], частота COVID-19 составила 1,4%; инфицированные SARS-CoV-2 были старше, чаще курили и страдали гипертонией, дислипидемией, диабетом, ожирением. При этом в группе из 308 пациентов с бронхиальной астмой, получавших терапию меполизумабом, COVID-19 был диагностирован в 2,3% случаев, отмечено существенное снижение числа госпитализаций по сравнению с группой, не получавшей ГИБП, что позволило авторам предположить, что меполизумаб и другие ГИБП могут обладать защитными свойствами в отношении тяжелых проявлений COVID-19. В исследовании, представленном А. Matusci и соавт. [40], с 1 по 20 апреля 2020 г. был проведен телефонный опрос 473 пациентов с бронхиальной астмой, 200 из которых получали лечение меполизумабом, при этом ни одного случая COVID-19 в группе меполизумаба не отмечено. В соответствии с собственными результатами применение меполизумаба не снижало частоты COVID-19 у пациентов с ЭГПА, тем не менее случаи летального исхода отсутствовали.

Значительно большее число публикаций посвящено вопросам анти-В-клеточной терапии при COVID-19. Так,

были опубликованы два отчета с анализом заболеваемости COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ в весенний период пандемии [41, 42], которые, как и собственные данные, в это время фиксировали относительно благоприятные показатели. Так, S. Banerjee и соавт. [41] с 8 апреля по 29 мая 2020 г. провели онлайн-опрос 662 пациентов Северной Америки с различными формами системного васкулита, включая 460 пациентов с АНЦА-СВ, среди которых 225 получали лечение ритуксимабом (73% — в период пандемии). При этом в общей группе коронавирусная инфекция была диагностирована у 1% пациентов на основании результатов лабораторного исследования SARS-CoV-2 (у 5 пациентов) или клинических признаков COVID-19 (у 2 пациентов); частота случаев АНЦА-СВ среди заболевших не представлена. Следует отметить, что 30% (20 из 66) пациентов с признаками респираторной инфекции не смогли пройти тестирование для подтверждения COVID-19 по различным причинам, включая недоступность обследования.

В объединенном исследовании двух центров США и Великобритании [42] с 1 мая по 23 июля 2020 г. был проведен телефонный опрос 206 пациентов с АНЦА-СВ (средний возраст — 64 года; 51% — женщины), среди которых 158 человек получали лечение ритуксимабом, в том числе 48,7% — в период пандемии, что соответствует характеристике собственной когорты (средний возраст — 51 год; 61,7% — женщины; 47,6% получали лечение ритуксимабом в период пандемии). У 6% пациентов наблюдались симптомы COVID-19, у 2% присутствовал контакт с заболевшим COVID-19. Из 10 пациентов, обследованных методом ПЦР (4 бессимптомных и 6 лиц с признаками COVID-19), только у 3 выявлен SARS-CoV-2, среди которых 1 получал лечение ритуксимабом, при этом SARS-CoV-2 был выявлен при тестировании через 24 часа после введения ритуксимаба, серьезные проявления COVID-19 отсутствовали, госпитализация не потребовалась. Таким образом, частота заболевания COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ существенно не отличалась от общей популяции (1,4 и 1,2% соответственно), а в группе ритуксимаба составила 0,6%. В то же время у 6% (12/206) пациентов в этот период был диагностирован рецидив АНЦА-СВ. По мнению авторов, риск рецидива, вероятно, значительно превышает риск COVID-19, в связи с чем снижение иммуносупрессивной терапии в период пандемии не показано.

Накопленные в литературе данные позволяют обсуждать возможный протективный эффект В-клеточной деплеции, индуцированной терапией ритуксимабом. Обнаружено, что при тяжелом COVID-19 иммунные нарушения сопровождаются активацией экстрафолликулярного пути В-клеточного ответа, ассоциирующегося

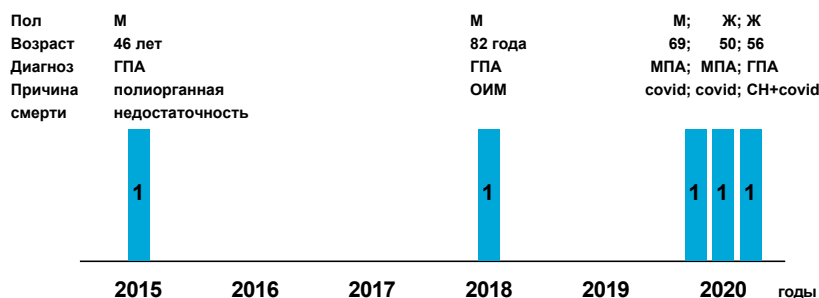


Рис. 2. Случаи летальных исходов за последние 5 лет наблюдения по данным регистра ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом (n=128)

Примечание: ГПА — гранулематоз с полиангиитом, МПА — микроскопический полиангиит, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность.

с гиперпродукцией провоспалительных медиаторов и аутоантител [12, 13]. В эксперименте на животных установлено, что антитела к спайковому белку SARS-CoV-2 способны провоцировать тяжелое течение острого повреждения легких, способствуя рекрутированию моноцитов/макрофагов, стимулируя продукцию MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), ИЛ-8, а также подавляя механизмы репарации [43]. Показано, что сыворотка пациентов с COVID-19 *in vitro* способна индуцировать нетоз, что рассматривается в качестве маркера эндотелиита и тяжелого течения заболевания [44]. Продемонстрирована возможность перекрестного взаимодействия антител к спайковому белку, нуклеопротеину анти-SARS-CoV-2 с антигенами человека, включая ядерные и митохондриальные антигены [45]. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с COVID-19 обнаруживается корреляция между титром антител SARS-CoV-2 и клинической тяжестью заболевания [10, 11, 13, 14], при этом высокий титр суммарных антител SARS-CoV-2 ассоциируется с плохим прогнозом ($p=0,004$) [11]. Интересно, что у 10% пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сыворотке крови выявляют высокие титры аутоантител к интерферону I типа ($\alpha 2$ и/или ω), которые не обнаруживают при легком или асимптомном течении COVID-19 [16].

Имеются сообщения об относительно легком течении COVID-19 в случаях агамма-глобулинемии с отсутствием В-клеток в циркуляции (в общей сложности 4 пациента) [46, 47], в то время как при общем вариабельном иммунодефиците с дисфункцией В-лимфоцитов (всего 5 пациентов) [46, 48] COVID-19 протекал тяжело, в 4 случаях требовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), в 1 случае зарегистрирован летальный исход.

По данным двух крупных когортных исследований [49, 50], у пациентов с рассеянным склерозом, получавших анти-В-клеточную терапию, летальные исходы отсутствовали (табл. 3). Так, Р. Montero-Escribano и соавт. [49] проанализировали 60 случаев рассеянного склероза с анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (54 пациента) или окрелизумабом (6 пациентов) и выявили COVID-19 у 15% пациентов (на фоне ритуксимаба — у 13%, окрелизумаба — у 33%), при этом все случаи протекали относительно легко, без осложнений и потребности в кислородной поддержке. У 17% пациентов без признаков COVID-19, получавших ритуксимаб, были инфицированы члены семьи. F. Safavi и соавт. [50] представили сведения, полученные у 1/3 наблюдаемых пациентов с рассеянным склерозом, ответивших на анкеты (ни в одном случае не выполняли диагностическое исследование мазка носоглотки), их которых 285 пациентов получали лечение ритуксимабом и 12 — окрелизумабом. Случаи COVID-19 отмечены в группе ритуксимаба (7,3%) и отсутствовали на фоне лечения окрелизумабом. Госпитализированы 9,5% заболевших COVID-19, ни одному не потребовалась кислородная поддержка или ИВЛ, во всех случаях наступило выздоровление. Таким образом, у пациентов с рассеянным склерозом деpleция В-клеток, индуцированная ГИБП, может оказывать протективное действие в отношении тяжести течения COVID-19, тем не менее не снижая риск инфицирования.

Сообщения о заболевании COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом, немногочисленны и в доступной литературе ограничены 8 случаями (табл. 4) [42, 51–55], суммарная летальность составила 12,5%. В собственном наблюдении получены

Таблица 3. Частота и тяжесть COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом, получающих анти-В-клеточную терапию, по данным литературы [49, 50]

Авторы	Число пациентов	Анти-В-клеточная терапия	Число пациентов с COVID-19 (%)	Тяжесть COVID-19 Исходы
P. Montero-Escribano et al. [49]	60 – рассеянный склероз	54 – ритуксимаб, 6 – окрелизумаб	9/60 (15%) ритуксимаб: 7/54 (13%), окрелизумаб: 2/6 (33%)	Все без кислородной поддержки или ИВЛ 100% – выздоровление
F. Safavi et al. [50]	297 – рассеянный склероз (35,6% ответивших на анкеты)	285 – ритуксимаб, 12 – окрелизумаб	21/297 (7,1%) ритуксимаб: 21/285 (61,8%), окрелизумаб: 0/12 (0%)	2/21 (9,5%) – госпитализация, все без кислородной поддержки или ИВЛ 100% – выздоровление
Итого			30/357 (8,4%) ритуксимаб: 28/339 (8%) окрелизумаб: 2/18 (11%)	100% – выздоровление

Таблица 4. Частота и тяжесть COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом, по данным литературы [42, 51–55]

Авторы	Диагноз, число пациентов	Тяжесть COVID-19 Исходы
P. Guilpain et al. [54]	1 – ГПА	Двусторонняя пневмония, ИВЛ Выздоровление
B. Fallet et al. [53]	1 – ГПА	Двусторонняя пневмония Выздоровление
S. Suárez-Díaz et al. [52]	1 – МПА	Легкое течение Выздоровление
M. Schramm et al. [51]	1 – ЭГПА	Пневмония, кислородная поддержка (3 дня) Выздоровление
S. Kant et al. [42]	1 – ГПА	Легкое течение Выздоровление
J. Loarca-Martos et al. [55]	3 – АНЦА-СВ	1/3 – летальный исход
Итого:	8 – АНЦА-СВ	1/8 (12,5%) – летальный исход

сходные результаты, на фоне терапии ритуксимабом COVID-19 был диагностирован у 21 пациента (у 9 пациентов с ГПА, у 8 — с МПА, у 4 — с ЭГПА), при этом в 5 случаях отмечено легкое течение, 11 пациентов были госпитализированы в коронавирусный стационар, 8 из них требовалась кислородная поддержка, частота летальных исходов составила 14,3%. Следует отметить, что, по собственным данным, 2 из 3 пациентов с летальными исходами были поздно госпитализированы, а еще в одном случае сведения о течении COVID-19 и проводимом лечении не получены.

В исследовании J. Loarce-Martos и соавт. [55] наряду с АНЦА-СВ рассматривались и другие ИВРЗ — всего 76 пациентов, получавших терапию ритуксимабом, среди которых COVID-19 был диагностирован у 13 (17,1%), включая 3 пациентов с АНЦА-СВ, 5 — с ревматоидным артритом, 2 — с синдромом Шегрена и 2 — с системной красной волчанкой. 8 из числа заболевших COVID-19 пациентов (61,5%) были госпитализированы, 5 из них потребовалась кислородная поддержка или ИВЛ, в 3 случаях наступил летальный исход (АНЦА-СВ, ревматоидный артрит, системная красная волчанка). Е. Favalli и соавт. [56] также представили сведения о пациентах с ИВРЗ (пациенты с АНЦА-СВ не вошли в исследование), получавших анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (5 случаев) или белимумабом (18 случаев). При этом COVID-19 был диагностирован в 1 случае системной склеродермии на фоне лечения ритуксимабом, потребовалась госпитализация и ИВЛ, наступил летальный исход.

Обсуждая тяжесть течения и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими ИВРЗ, необходимо подчеркнуть, что АНЦА-СВ, системная красная волчанка и системная склеродермия характеризуются тяжелым полиорганным поражением с высокой иммуновоспалительной активностью. При системной красной волчанке и системной склеродермии, как и при ЭГПА, применение ритуксимаба по незарегистрированным показаниям свидетельствует, как правило, о тяжелом и/или рефрактерном течении заболевания, непереносимости и/или противопоказаниях для стандартных методов лечения. Большинство пациентов, получающих терапию ритуксимабом в период пандемии, имеют признаки активности заболевания или высокий риск рецидива. Кроме того, наиболее высокая летальность, связанная с COVID-19, отмечена нами при МПА — варианте АНЦА-СВ с наиболее неблагоприятным прогнозом [2]. С учетом во многом синергичных механизмов АНЦА-СВ и тяжелого COVID-19 персистенция активности АНЦА-СВ потенциально может способствовать заболеванию и тяжелому течению COVID-19. Со стойкой ремиссией АНЦА-СВ можно связывать снижение, по нашим данным, частоты COVID-19 в группе пациентов,

не получавших ритуксимаб в последние 12 месяцев до пандемии, в сравнении с теми, кому такое лечение проводили после марта 2020 г. (соответственно, 5,0 и 23,3%).

Все вышеизложенное может объяснять различия исходов COVID-19 на фоне анти-В-клеточной терапии при ИВРЗ, включая АНЦА-СВ, и у пациентов с моноорганным поражением при рассеянном склерозе, которые можно сравнивать с рассмотренной выше моделью агаммаглобулинемии при отсутствии В-клеток в циркуляции. Кроме того, по собственным результатам на фоне лечения меплизумабом у 2 из 6 больных ЭГПА был диагностирован COVID-19, что, вероятно, превышает опубликованные показатели заболеваемости COVID-19 при бронхиальной астме (3,3 и 0–2,3% соответственно) [39, 40].

Таким образом, по-видимому, анти-В-клеточная терапия, не снижая риск инфицирования, потенциально способна оказывать протективный эффект в отношении тяжелого/катастрофического течения COVID-19, что тем не менее может оказаться недостаточным у пациентов с АНЦА-СВ и другими ИВРЗ с активностью заболевания и полиорганным поражением.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости внесения в методические рекомендации по лечению COVID-19 упоминания о пациентах с АНЦА-СВ как о случаях, требующих мониторинга на самых начальных стадиях коронавирусной инфекции, до появления признаков пневмонии, а также снижения для пациентов с АНЦА-СВ и COVID-19 установленного порога для госпитализации, в том числе в обстоятельствах, когда клинические проявления, показатели оксиметрии и основных лабораторных биомаркеров не являются основаниями для стационарного лечения. Кроме того, следует принимать во внимание, что риск жизнеугрожающих осложнений при прогрессировании или рецидиве АНЦА-СВ может превышать риски, связанные с COVID-19, а в условиях повсеместной ориентации на COVID-19 учреждений здравоохранения диагностика АНЦА-СВ и лечение пациентов могут встречать непреодолимые препятствия.

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.

Работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190148-3

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». 2020 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. Draft recommendations of the All-Russian public organization Association of rheumatologists of Russia. 2020 (In Russ.)].

URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya/> (accessed: 2020)

- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*. 2018;5:13–21 [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Therapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2018;5:13–21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/ter-arkh201890513-21

3. Fornasari PM. COVID-19: Neutrophils “unfriendly fire” imbalance proteolytic cascades triggering clinical worsening and viral sepsis. Potential role explanation for convalescent plasma as “fire hose”. *Preprints*. 2020;2020050373. doi: 10.20944/preprints202005.0373.v1
4. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, Phillip R, Maskell J, Culliford D, et al. Mortality in Wegener’s granulomatosis: A bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(4): 697–702. doi: 10.1093/rheumatology/keq351
5. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine*. 2020;25(5):471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640
6. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95–97.
7. 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
8. Забозлаев ФГ, Кравченко ЭВ, Галлямова АР, Летунский НН. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. [Zabozlaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovsky NN. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract34849
9. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7319. doi: 10.3390/ijms21197319
10. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2020;8(17):3621–3644. doi: 10.12998/wjcc.v8.i17.3621
11. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027–2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344
12. Woodruff MC, Ramonell RP, Cashman KS, Nguyen DC, Saini AS, Haddad N, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv*. 2020.04.29.20083717; doi: 10.1101/2020.04.29.20083717
13. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:339–341. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6
14. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5235–5344. doi: 10.1172/JCI138759
15. 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;9(1):940–948. doi: 10.1080/22221751.2020.1762515
16. 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
17. Song WC, Fitzgerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest*. 2020;130(8): 3950–3953. doi: 10.1172/JCI140183
18. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;(220):1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
19. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Heightened Innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020;27:883–890.e2 doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
20. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep*. 2020;13(5):e236117. doi: 10.1136/bcr-2020-236117
21. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
22. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269–270. doi: 10.1038/S41577-020-0308-3
23. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020;98:75–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
24. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV-2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci*. 2020;412:116824. doi: 10.1016/j.jns.2020.116824
25. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: Causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19:383–384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
26. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020;190:29–31. doi: 10.1111/bjh.16794
27. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472
28. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, Hamroun S, Delette AS, Thomas M, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. Published Online First. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217573
29. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal eosinophilic myocarditis in a healthy 17-year-old male with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39:263–268. doi: 10.1080/15513815.2020.1761491
30. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:406–411. doi: 10.1111/pde.14215
31. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: A novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146:e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711
32. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
33. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):413–414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7
34. Letellier A, Gibelin A, Voiriot G, Fartoukh M, Djibré M. Destructive pulmonary fibrosis after severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2020;100:377–378. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.026
35. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393

36. Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, Roda-Santacruz A, González-Cortijo L, Sotres-Fernández G, et al. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EClinicalMedicine*. 2020;28:100591. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100591
37. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: Preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875
38. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(Прил. 1): 3–40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1–40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
39. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Río-Bermúdez C, Ancochea J, Cárdenas R, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. Published online ahead of print. 2020 Dec 17;2003142. doi: 10.1183/13993003.03142-2020
40. Matucci A, Caminati M, Vivarelli E, Vianello A, Micheletto C, Menzella F, et al. COVID-19 in severe asthmatic patients during ongoing treatment with biologicals targeting type 2 inflammation: Results from a multicenter Italian survey. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14516
41. Banerjee S, George M, Young K, Venkatachalam S, Gordon J, Burroughs C, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on patients living with vasculitis. *ACR Open Rheumatology*. 2020;1–8. doi: 10.1002/acr2.11204
42. Kant S, Morris A, Ravi S, Floyd L, Gapud E, Antichos B, et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with ANCA associated vasculitis. *J Nephrol*. 2020 Oct 8;1–6. doi: 10.1007/s40620-020-00881-3
43. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4:e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158
44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.04.09.20059626. doi: 10.1101/2020.04.09.20059626
45. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
46. Quinti I, Lougaris V, Cinzia Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J All Clin Immunol*. 2020;146(1):211–213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
47. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(5):565–569. doi: 10.1111/pai.13263
48. Fill L, Hadney L, Graven K, Persaud R, Hostoffer R. The clinical observation of a patient with common variable immunodeficiency diagnosed as having coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(1):112–114. doi: 10.1016/j.anai.2020.04.033
49. Montero-Escribano P, Matías-Guiu J, Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Pytel V, Matias-Guiu JA. Anti-CD20 and Covid-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102185. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185
50. Safavi F, Nourbakhsh B, Azimi AR. B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102195. doi: 10.1016/j.msard.2020.102195
51. Schramm MA, Venhoff N, Wagner D, Thiel J, Huzly D, Craig-Mueller N, et al. COVID-19 in a severely immunosuppressed patient with life-threatening eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Immunol*. 2020;11:2086. doi: 10.3389/fimmu.2020.02086
52. Suárez-Díaz S, Morán-Castaño C, Coto-Hernández R, et al. Mild COVID-19 in ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. Published Online First. 2020 Aug 7 doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218246
53. Fallet B, Kyburz D, Walker UA. Mild course of Coronavirus disease 2019 and spontaneous severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clearance in a patient with depleted peripheral blood B-cells due to treatment with rituximab. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1581–1582. doi: 10.1002/art.41380
54. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, Taourel P, Pansu N, Thibault A, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of COVID-19: Lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217549
55. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, del Bosque-Granero I, 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
56. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with connective tissue diseases: A descriptive observational analysis. *J Rheumatol*. 2020;47:1296. doi: 10.3899/jrheum.200507

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

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Супрун М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>