

## Возможность лечения системных аутовоспалительных ревматических заболеваний в период пандемии коронавирусной болезни (COVID-19)

Муравьев Ю.В.

ORCID: 0000-0001-5394-883X

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
Муравьева Л.А.

Центральное поликлиническое отделение  
МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия

**Резюме.** В статье рассматриваются возможность лечения системных аутовоспалительных ревматических заболеваний в период пандемии коронавирусной болезни (COVID-19) и обсуждается соответствующий проект рекомендаций Американской коллегии ревматологов.

**Ключевые слова:** коронавирусная болезнь (Covid-19), системные аутовоспалительные ревматические заболевания, хлорохин, гидроксихлорохин, иммуносупрессанты.

DOI: 10.5281/zenodo.3859855

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) – гетерогенная группа классических иммуновоспалительных болезней человека, включающая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит – ПМ/ДМ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [1,2]. Заболеваемость COVID-19 нарастает и ревматологов захлестнула волна вопросов от напуганных этим обстоятельством больных САРЗ не знающих что делать с применяемыми ими иммуносупрессивными лекарственными препаратами (ИЛП). Они ошеломлены представлениями о большом риске инфицирования COVID-19 [3,4], экстраполированными из наблюдений за другими вирусными болезнями и мнениями экспертов. Однако отсутствие специфической информации о больных САРЗ и любых обычно применяемых ими ИЛП в период пандемии COVID-19 вызывает определенное замешательство [5], поскольку считается, что заболевание COVID-19 людей с серьезными болезнями имеет высокий риск плохих исходов [6,7], а больные САРЗ имеют высокий риск инфицирования, обусловленный активностью болезни, сопутствующими болезнями, иммуносупрессивной терапией и т.д. [8]. До настоящего времени нет информации о фатальных исходах коронавирусной болезни (COVID-19) у больных САРЗ [9]. Кроме того недавно опубликованы данные о возможной пользе ИЛП как синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в борьбе с COVID-19, включая потенциально положительное влияние хлорохина (ХЛ) и гидроксихлорохина (ГХЛ) [10,11]. Имеются сообщения, что тоцилизумаб с успехом применялся в лечении китайских больных Covid-19 [https://www.fiercepharma.com/pharmasia/china-turns-roche-arthritis-drug-actemra-against-covid-19-new-treatment-guidelines]. Польза антималярийных препаратов доказана при САРЗ, в

частности на примере СКВ. Поскольку помимо улучшения кожных и суставных проявлений СКВ, они предотвращают обострение и в целом уменьшают активность СКВ, необратимые повреждения органов, сердечно-сосудистые осложнения и тромбоз, повышают выживаемость [12-14]. Поэтому эксперты, рекомендуют назначать лечение ХЛ или ГХЛ как можно раньше после установления диагноза, независимо от дальнейшего течения СКВ, включая беременность и прием показанных дополнительных ЛП [12]. Предполагается, что ХЛ и ГХЛ могут быть основными препаратами в лечении пандемии COVID-19, поэтому во всем мире начались соответствующие клинические исследования наряду с повсеместным применением их off-label. Известно, что отмена ГХЛ связана с риском обострения СКВ. Это четко продемонстрировано в исследовании Канадской группы по изучению ГХЛ, где в рандомизированном контролируемом исследовании отмены ГХЛ у больных неактивной СКВ подтверждено увеличение риска обострения в 2,5 раза [15]. После отмены ГХЛ увеличивался также риск обострения СКВ, требующий госпитализации [16], подобные результаты получили и другие авторы [17]. Обострение обычно наступает через 3-6 месяцев после отмены ГХЛ. Поэтому если пандемия продлится дольше, недостаток ГХЛ, может с высокой степенью вероятности вызвать серьезное обострение не только СКВ, но и других САРЗ. Специальная комиссия Американской коллегии ревматологов, включившая 10 ревматологов и 4 специалистов по инфекционным болезням, обсудила возникшие вопросы и подготовила проект рекомендаций, которые были оценены модифицированным методом «Дельфи». Консенсус (единодушное согласие) был определен как низкий (L), умеренный (M), высокий (H) [4]: Риск плохого исхода COVID-19 связан главным образом с такими общими факторами, как возраст и сопутствующие болезни (H); больным САРЗ следует придерживаться общих превентивных правил, например дистанцирования и гигиены рук (H); как часть общего процесса лечения, решения согласовывается между больным и ревматологом, рассматриваются мероприятия по

уменьшению контактов с работниками здравоохранения и потенциального воздействия SARS-CoV-2 (кроме общих профилактических мер), например уменьшение частоты лабораторного мониторинга, оптимального использования телеконсультаций, увеличение интервала между внутривенными введениями лекарственных препаратов (М/Н); глюкокортикоиды, если имеются показания, следует применять в минимально возможных дозах, контролируемых САРЗ, независимо от инфицирования (М/Н); глюкокортикоиды не следует внезапно отменять, невзирая на контакт с инфекцией (Н); если имеются показания следует начать или продолжить применение в полных дозах ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (М/Н). Лечение стабильных больных САРЗ при отсутствии инфекции или воздействия коронарвирусной болезни: ГХЛ/ХЛ, сульфасалазин (ССЗ), метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛФ), иммуносупрессанты (например, такролимус, циклоспорин, мофетил мекофенолат, азатиоприн), ГИБП, ингибиторы янус киназы (JAK) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут быть продолжены (включая больных гигантоклеточным артериитом, которым следует продолжить ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6, если доступны) (М/Н); деносумаб можно продолжать, увеличивая дозовый интервал не более, чем на 8 месяцев (М); для больных САРЗ с поражением жизненно важных органов, не следует уменьшать дозу иммуносупрессантов (М). Больным СКВ: При вновь диагностированном заболевании, ГХЛ/ХЛ следует назначить в полной дозе, если они доступны (Н); у беременных женщин, болеющих СКВ, ГХЛ/ХЛ следует продолжить в той же дозе, если доступны (Н); если имеются показания можно начать белимумаб (М). Лечение вновь диагностированного или активного САРЗ в отсутствие инфекции или воздействия коронарвирусной болезни: Для больных хорошо контролируемых ГХЛ/ХЛ, эти базисные противовоспалительные препараты (БПВП) следует продолжить, если они доступны; когда невозможен доступ (включая больных активным или вновь диагностированным заболеванием), следует обсудить переключение на другие традиционные синтетические БПВП (как монотерапию или как часть комбинированной терапии) (М/Н); для больных хорошо контролируемых ингибиторами ИЛ-6, этот ГИБП следует продолжать, если доступен; если нет, следует обсудить переключение на другой ГИБП (М). Применение JAK ингибиторов остается неопределенным; для больных с умеренной и высокой активностью не-

смотря на оптимальные дозы традиционных синтетических БПВП, могут быть назначены ГИБП (Н). Применение JAK ингибиторов остается неопределенным; для вновь диагностированного активного РА традиционные синтетические БПВП могут быть назначены (М); если показано могут быть назначены низкая доза глюкокортикоидов ( $\leq 10$  мг преднизолона или его эквивалент) или НПВП (М/Н); у больных САРЗ с угрожающими жизни поражением (например, волчаночным нефритом или васкулитом), могут быть назначены высокие дозы глюкокортикоидов или иммуносупрессанты (М); у больных с вновь диагностированным синдромом Шегрена не следует назначать ГХЛ/ХЛ (М). Лечение стабильных больных САРЗ после воздействия коронарвирусной болезни (без симптомов связанных с COVID-19): ГХЛ, ССЗ, НПВП могут быть продолжены (М/Н); в то время, как иммуносупрессанты, ГИБП не ингибиторы ИЛ-6 и JAK ингибиторы следует временно остановить, до получения негативного теста на COVID-19 или спустя 2 недели бессимптомного наблюдения (М). Отмечена неопределенность относительно временной отмены МТ или ЛФ; при отдельных состояниях ингибиторы ИЛ-6 могут быть продолжены (М). Лечение САРЗ в контексте документированной или предполагаемой инфекции COVID-19: независимо от тяжести COVID-19, антималярийные препараты (ГХЛ/ХЛ) могут быть продолжены, но ССЗ, МТ, ЛФ, иммуносупрессанты, ГИБП не ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы JAK следует отменить или воздержаться от назначения (М/Н); больным с тяжелыми респираторными симптомами следует отменить НПВП (М). Экспертная группа продемонстрировала низкое единодушие относительно отмены НПВП при отсутствии тяжелых симптомов; в отдельных случаях, как часть решения процесса лечения, применение ингибиторов ИЛ-6 может быть продолжено (М).

**Выводы.** В период пандемии коронарвирусной болезни (COVID-19) сохраняется индивидуальная возможность лечения системных аутовоспалительных ревматических заболеваний.

#### **Прозрачность исследования**

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

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

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

#### **Литература:**

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
2. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3].
3. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (covid-19): People who are at higher risk.; 2020 [Internet. Accessed March 25 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/people-at-higher-risk.html>. American College of Rheumatology. Covid-19 frequently asked questions. 2020 [Internet. Accessed March 23 2020]. Available from: [www.rheumatology.org/announcements](http://www.rheumatology.org/announcements)

4. Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of covid-19? *Annals of the rheumatic diseases* 2020 Mar 22. (E-pub ahead of print).
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in china: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *Jama* 2020 Feb 24. (E-pub ahead of print).
6. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Guidelines for the treatment of people with covid-19 disease. 2020 [Internet. Accessed March 25 2020]. Available from: <https://www.acep.org/globalassets/images/italian-guidelines-for-covid-19-google-translate.pdf>.
7. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:317-28.
8. Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, et al. Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19? *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar 22. pii: annrheumdis-2020-217322. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217322. [Epub ahead of print].
9. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. Covid-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity reviews* 2020 Mar 25. (E-pub ahead of print).
10. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. The emergence of a novel coronavirus (sars-cov-2), their biology and therapeutic options. *Journal of clinical microbiology* 2020 Mar 5. (E-pub ahead of print).
11. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of anti-malarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*.2010;69:20-8.
12. Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Piette JC, Amoura Z. Why all systemic lupus erythematosus patients should be given hydroxychloroquine treatment? *Joint bone spine* 2010;77:4-5.
13. Petri M. Lupus in baltimore: Evidence-based 'clinical pearls' from the hopkins lupus cohort. *Lupus* 2005;14:970-3.
14. Group, C.H.S. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *The N EngJ Med* 1991;324:150-4.
15. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senecal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *The canadian hydroxychloroquine study group*. *Lupus* 1998;7:80-5.
16. Aouhab Z, Hong H, Felicelli C, Tarplin S, Ostrowski RA. Outcomes of systemic lupus erythematosus in patients who discontinue hydroxychloroquine. *ACR open rheumatology* 2019;1:593-9.