

Лечение ревматоидного артрита в период пандемии COVID-19

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Лечение ревматоидного артрита в период пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-42-32-40

Пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом, составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения и смертельного исхода инфекции. У больных ревматоидным артритом тяжелое течение COVID-19 и смерть от него наряду с классическими факторами неблагоприятного прогноза обусловлены активным воспалением, а также приемом иммуносупрессивной терапии.

В статье представлены результаты дифференцированного изучения фармакологических методов лечения ревматоидного артрита, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом COVID-19.

Подчеркивается, что в эпоху COVID-19 при выборе тактики лечения пациентов с ревматоидным артритом необходимо серьезно оценивать соотношение риска и пользы противоревматических препаратов, в том числе ритуксимаба, учитывая его ассоциацию с тяжелыми исходами инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, ревматоидный артрит, генно-инженерная биологическая терапия, базисные противовоспалительные препараты, метотрексат, ритуксимаб, глюкокортикоиды

Введение

Доказано, что пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе с ревматоидным артритом (РА), составляют группу высокого риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения, включая развитие COVID-19-ассоциированного гипертонического синдрома, обуславливающего необходимость госпитализации, в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и смертельного исхода инфекции. Первичный анализ базы данных Глобального ревматологического альянса (COVID-19 Global Rheumatology Alliance – C19-GRA) показал, что в рамках мультивариантной модели ведущими факторами риска госпитализации больных ИВРЗ по поводу COVID-19 были возраст старше 65 лет (относительный риск (ОР) 2,56 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,62–4,04), артериальная гипертензия (АГ) или другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (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)) [1].

Однако наряду с указанными выше классическими факторами риска неблагоприятного прогноза тяжелое течение и смерть от COVID-19 у пациентов с РА связаны с активностью воспаления, а также применением иммуносупрессивной терапии, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК), ритуксимаба и, вероятно, ингибиторов янус-киназы (JAK) (табл. 1) [1–15].

Согласно данным некоторых исследований, на старте пандемии риск госпитализации или неблагоприятного исхода у пациентов с РА на 75% превышал таковой у лиц без ревматического анамнеза [16]. Результаты наблюдательных исследований подтвердили необходимость дифференцированного изучения фармакологических методов лечения РА, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом COVID-19.

Ритуксимаб

По мнению большинства исследователей, ритуксимаб (РТМ), широко применяемый для лечения РА, ассоциирован с неблагоприятным исходом COVID-19 (табл. 2) [5, 6, 10, 12, 13, 17–26].

Таблица 1. Течение и исход COVID-19 у пациентов с РА

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание	Течение и исход
R.H. Haberman и соавт. [2]	Проспективное когортное	РА (47 пациентов) СПА (56 пациентов)	Госпитализация – 26,0% Смертность – 4,0% Риск госпитализации связан с приемом ГК (ОШ 26,22), ингибиторов JAK (ОШ 10,23)
R. Conway и соавт. [3]	Регистр C19-GRA	РА (37 пациентов) Другие РМЗ (74 пациента)	Госпитализация – 45,6% Смертность – 9,6% Риск госпитализации связан с возрастом (ОШ 1,06), наличием коморбидности (ОШ 1,93), приемом ГК (ОШ 15,01)
K.M. D'Silva и соавт. [4]	Многоцентровое	РА (1181 пациент) Другие САРЗ (1198 пациентов)	Риск госпитализации (ОР 1,14), поступления в ОРИТ (ОР 1,320), ОПН (ОР 1,81), венозного тромбоза (ОР 1,74) Отсутствие риска ИВЛ и смерти
M. Gianfrancesco и соавт. [1]	Регистр C19-GRA	РА (230 пациентов) Другие РМЗ (370 пациентов)	Госпитализация – 46,0% Смертность – 9,0% Риск госпитализации связан с приемом ГК ≥ 10 мг/сут (ОШ 2,05), отсутствие связи с монотерапией тБПВП, комбинированной терапией БПВП с ГИБП и тБПВП, приемом НПВП Снижение риска при лечении ингибиторами ФНО- α (ОШ 0,40)
A. Strangfeld и соавт. [5]	Регистр C19-GRA	РА (1394 пациента) Другие РМЗ (2335 пациентов)	Госпитализация – 49,0% Смертность – 10,5% Риск смерти по сравнению с монотерапией МТ связан с пожилым возрастом (ОР 3,0), мужским полом (ОР 1,46), наличием ССЗ (ОР 1,68), ИЗЛ/ХОБЛ (ОР 1,68), приемом ГК ≥ 10 мг/сут (ОР 1,69), высокой/умеренной активностью процесса (ОР 1,87), лечением иммуносупрессивными препаратами, такими как АЗА, ММФ, ЦФ, ЦсА (ОР 2,22), отсутствием приема БПВП (ОР 2,11)
J.A. Sparks и соавт. [6]	Регистр C19-GRA	РА (2896 пациентов)	Госпитализация – 21,0% Смертность – 5,5% Тяжелое течение по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α : ингибиторы JAK (ОР 2,06) Отсутствие связи: АБЦ, ингибиторы ИЛ-6
B.R. England и соавт. [7]	Когортное	РА (33 886 пациентов) Контроль (33 886 человек)	Риск COVID-19 (ОР 1,25), госпитализации или смерти (ОР 1,35), госпитализации или смерти при приеме ГИБП/тБПВП и ГК (ОР 2,12)
C.D.L. Marques и соавт. [8]	Многоцентровое наблюдательное когортное	РА (95 пациентов) Другие РМЗ (239 пациентов)	Госпитализация – 33,0% Пребывание в ОРИТ – 15,0% ИВЛ – 10,5% Смертность – 8,4% Риск смерти связан с пульс-терапией МП или ЦФ
R. Cordtz и соавт. [9]	Когортное	РА (29 440 пациентов) Другие РМЗ (28 612 пациентов) Популяционный контроль (4,54 млн человек)	При РА риск госпитализации (ОР 1,72) и тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,43)

Таблица 1. Течение и исход COVID-19 у пациентов с РА (окончание)

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание	Течение и исход
FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors [10]	Когортное	РА (213 пациентов) Другие РМЗ (481 пациент)	Тяжелое течение – 12,5% Госпитализация – 37,0% Смертность – 8,3% Риск смерти (ОШ 1,45), тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с возрастом (ОШ 1,08), АГ (ОШ 1,86), ИМТ (ОШ 1,07), приемом ГК (ОШ 1,97), ММФ (ОШ 6,6)
R. Hasseli и соавт. [11]	Регистр	РА (225 пациентов) Другие РМЗ (243 пациента)	Риск госпитализации связан с возрастом > 65 лет (ОШ 2,24), наличием ССЗ (ОШ 3,36), ИЗЛ/ХОБЛ (ОШ 2,97), ОПН (ОШ 2,96), умеренной/высокой активностью процесса (ОШ 1,96), приемом ГК > 5 мг/сут (ОШ 3,67)
R. Raiker и соавт. [12]	Сравнительное когортное	РА (9730 пациентов) Контроль COVID-19 (656 979 человек)	Увеличение риска смерти (ОР 2,11), госпитализации (ОР 1,60), в том числе в ОРИТ (ОР 1,86), ИВЛ (ОР 1,62), ОРДС (ОР 1,89), ОПН (ОР 2,13), тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,89), ишемического инсульта (ОР 2,62), венозных тромбозов (ОР 2,30), сепсиса (ОР 1,97) Риск госпитализации связан с лечением ингибиторами ИЛ-6 (ОР 1,5)
H. Bower и соавт. [13]	Национальный мультирегистр	РА (53 455 пациентов) Другие ХА (57 112 пациентов) Популяционный контроль (484 277 человек)	Госпитализация в целом при РА (ОР 1,21), при других ХА (ОР 1,16) Госпитализация вследствие COVID-19 при РА (ОР 1,40), при других ХА (ОР 1,20), приеме РТМ (ОР 1,03), ингибиторов JAK (ОР 2,72) Поступление в ОРИТ (COVID-19) при РА (ОР 1,53) Смертность в целом при РА (ОР 1,18), приеме ингибиторов JAK (ОР 1,30) Смертность вследствие COVID-19 при РА (ОР 1,27), приеме ингибиторов JAK (ОР 10,03)
V.K. Bourgnia и соавт. [14]	Национальный регистр	РА (40 014 пациентов) Другие ИВРЗ (34 956 пациентов) Популяционный контроль (200 070 человек)	При РА заболеваемость (ОШ 1,33), госпитализация (ОШ 1,55), смертельный исход (ОШ 1,47)
Z. Izadi и соавт. [15]	Когортное	РА (2146 пациентов) Другие ИОВЗ (3931 пациент)	Госпитализация/смерть (группа сравнения – ингибиторы ФНО-α): ингибиторы ФНО-α + АЗА/6-меркаптопурин (ОШ 1,74), АЗА/6-меркаптопурин (ОШ 1,84), МТ (ОШ 2,0), ингибиторы JAK (ОШ 1,82)

Примечание: СпА – спондилоартриты; РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ОПН – острая почечная недостаточность; тБПВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ММФ – микофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин А; ХА – хронический артрит; ИМТ – индекс массы тела; МП – метилпреднизолон; ИОВЗ – иммуноопосредованные воспалительные заболевания.

В когортном исследовании, проведенном во Франции в начале пандемии J. Avouac и соавт. [17], было обнаружено, что у получавших РТМ вероятность тяжелого течения COVID-19 в три раза превышала таковую у принимавших другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП). В исследовании J.A. Sparks и соавт. с участием пациентов с РА показано, что при использовании РТМ шансы госпитализации повышались в пять раз, а частота таких неблагоприятных событий, как потребность в оксигенации/вентиляции или смерть, – в три раза по сравнению с получением ингибиторов ФНО- α [6]. Аналогичные данные получены и другими исследователями. Так, N. Singh и соавт. обнаружили, что у пациентов с РА использование РТМ привело к двукратному увеличению шанса госпитализации, пятикратному увеличению шанса госпитализации в отделение интенсивной терапии, трехкратному увеличению шанса проведения инвазивной вентиляции легких по сравнению с использованием стандартных БПВП (стБПВП) [23]. Связь между использованием моноклональных антител против CD20 (РТМ, окрелизумаб) и исходами COVID-19 была оценена в ходе метаанализа результатов 22 исследований. В частности, установлено существенное увеличение риска тяжелого течения (отношение шансов (ОШ) 2,95 (95% ДИ 2,30–3,78)) и смерти (ОШ 2,14 (95% ДИ 1,37–3,35)) среди пациентов с COVID-19, получавших моноклональные антитела против CD20. Дополнительный анализ, который был сосредоточен на исследованиях, включавших пациентов с верифицированным COVID-19, подтвердил повышенный риск, связанный с использованием моноклональных антител против CD20, – ОШ 2,61 (95% ДИ 1,92–3,56) и 1,90 (95% ДИ 1,08–3,35) соответственно. Эти результаты согласуются между различными подгруппами, включая пациентов с РА [27]. Повышенный риск тяжелого течения COVID-19 и смерти, связанный с применением моноклональных антител против CD20, можно объяснить потенциальным влиянием препаратов данной группы на иммунный ответ. Анти-CD20-терапия нацелена на В-клетки, которые отвечают за выработку антител, в том числе участвующих в нейтрализации вирусов, таких как SARS-CoV-2. При типичном иммунном ответе на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, В-клетки вырабатывают иммуноглобулины М и G, которые специфически нацелены на шиповидный белок вируса. Эти нейтрализующие антитела играют решающую роль в предотвращении проникновения вируса и заражения здоровых клеток, тем самым ограничивая тяжесть инфекции. Однако моноклональные антитела против CD20 истощают или подавляют В-клетки, что снижает выработку антител. В результате запуск необходимого иммунного ответа для нейтрализации репликации SARS-CoV-2 может быть нарушен, как следствие, организм не сможет эффективно бороться с вирусом [27]. Снижение эффективности нейтрализации вируса, вызванное терапией анти-CD20, также способно привести к длительной вирусной репликации и более высоким вирусным нагрузкам, что влечет за собой усугубление тяжести заболевания. Кроме того, отсут-

ствие устойчивого ответа антител может задержать клиренс вируса и увеличить риск развития осложнений, таких как пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ассоциированные с необходимостью кислородной поддержки и проведения интенсивной терапии. Ослабление иммунного ответа на фоне анти-CD20-терапии также повышает восприимчивость к вторичным инфекциям. Сочетание нарушения выработки антител и длительного присутствия вируса может создать благоприятные условия для возникновения оппортунистических инфекций, что еще больше утяжелит клиническое течение и прогноз COVID-19.

Считается, что риск развития тяжелых осложнений COVID-19, ассоциированных с приемом РТМ, с течением времени может уменьшиться. Так, N. Singh и соавт. выявили, что у пациентов с РА, получивших РТМ более чем за 180 дней до заболевания COVID-19, показатели смертности были значительно ниже, чем у принимавших РТМ за 30 дней и менее до инфекции [23]. Тем не менее в период пандемии решение об инициации анти-В-клеточной терапии должно быть взвешенным. Индивидуальные решения о лечении, основанные на характеристиках пациента и тяжести заболевания, имеют решающее значение для обеспечения безопасности больного и достижения оптимальных результатов [27].

Другие генно-инженерные биологические препараты

Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на прогноз COVID-19 у больных РА разрозненны и требуют уточнения.

В исследовании Z. Izadi и соавт., включавшем 6077 пациентов с ИВРЗ, в том числе 2146 – с РА, монотерапия ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ассоциировалась с более низкими шансами госпитализации или смертельного исхода по сравнению с другими методами лечения, включая применение ингибиторов ФНО- α в сочетании с БПВП, отдельное применение метотрексата (МТ) и ингибиторов JAK [15]. В исследовании M. Gianfrancesco и соавт., проведенном в начале пандемии, монотерапия ингибиторами ФНО- α была связана с более низкой вероятностью госпитализации (ОШ 0,40 (95% ДИ 0,19–0,81)) по сравнению с получением базисной противовоспалительной или иной генно-инженерной терапии [1]. Полученные результаты подкрепляют данные исследований гистологических образцов, полученных из лимфатических узлов от пациентов, умерших от COVID-19. Так, в указанных образцах было обнаружено большое содержание ФНО- α [28].

Таким образом, ингибиторы ФНО- α уменьшают выраженность проявлений системного воспалительного ответа при COVID-19, однако высокий риск инфекционных осложнений, свойственный этой группе противоревматических препаратов, препятствует их широкому применению для лечения SARS-CoV-2-инфекции.

Не утяжеляло течения COVID-19 и плановое применение ингибиторов рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 или абатацепта (АБЦ) [6]. Так, в ходе рандомизированных клинических исследований у пациентов с COVID-19 ингибитор рецептора ИЛ-6 тоцилизумаб значительно снижал смертность от всех причин (ОР 0,89 (95% ДИ 0,81–0,98); $p = 0,03$), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОР 0,80 (95% ДИ 0,71–0,90); $p = 0,001$), продолжительность стационарного лечения ($p = 0,01$) [29]. Абатацепт и инфликсимаб также ассоциировались с уменьшением реабилитационного периода и статистически значимо увеличивали выживаемость пациентов при COVID-19 (ОШ 0,62 (95% ДИ 0,41–0,94) и 0,9 (95% ДИ 0,39–0,90) соответственно) [30, 31].

Следовательно, ингибиторы ФНО- α , ингибиторы рецептора ИЛ-6 и АБЦ как относительно безопасные препараты в отношении риска развития тяжелых осложнений COVID-19 могут рассматриваться для рутинного лечения РА.

Ингибиторы янус-киназ

Данные о влиянии таргетных препаратов на течение COVID-19 у больных РА противоречивы. В исследовании J.A. Sparks и соавт. у пациентов с РА, систематически принимавших ингибиторы JAK, риск тяжелого течения COVID-19 (госпитализация/потребность в кислороде/смерть) оказался в два раза выше, чем у получавших ингибиторы ФНО- α [6]. Согласно данным Н. Bower и соавт., ингибиторы JAK ассоциировались с более высоким риском госпитализации или смертельного исхода [13]. Однако эти результаты необходимо интерпретировать с учетом малого размера когорты участников исследования. В работе J.R. Curtis и соавт. достоверной связи между плановой терапией препаратом из группы ингибиторов JAK и потребностью в госпитализации не выявлено [32]. В крупном когортном исследовании RECOVERY показано, что 28-дневная смертность среди пациентов с COVID-19, впервые получавших барицитиниб наряду со стандартными методами лечения, была на 13% ниже, чем в контрольной группе [33].

Таким образом, в основе влияния планового лечения ингибиторами JAK на неблагоприятный исход COVID-19 может лежать ухудшение вирусного клиренса. В то же время применение препаратов данной группы у пациентов с гипервоспалением способно предотвратить развитие дыхательной недостаточности и других органических осложнений.

Синтетические базисные противовоспалительные препараты

Используемые для лечения РА базисные противовоспалительные препараты не утяжеляют течение COVID-19, за исключением сульфасалазина. Согласно результатам, полученным А. Strangfeld и соавт., в группе пациентов с РА сульфасалазин ассоциировался с более высоким шансом смерти от COVID-19 по сравнению с метотрексатом [5]. Такие результаты отчасти могут

быть обусловлены преимущественным назначением сульфасалазина как препарата с низким иммуносупрессивным эффектом лицам с высоким риском заражения SARS-CoV-2. Однако данные регистра SECURE-IBD также показали повышенный риск тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших сульфасалазин, – скорректированное ОШ (сОШ) 3,1 (95% ДИ 1,3–7,7) против 0,9 (95% ДИ 0,4–2,2) для применявших ингибиторы ФНО- α [34]. Предположительно, сульфасалазин может подавлять выработку интерферона I плазматическими дендритными клетками и таким образом уменьшать вирусный клиренс. Сообщения об увеличении риска возникновения опоясывающего герпеса у пациентов с РА, принимавших сульфасалазин, могут указывать на более широкое влияние препарата на иммунный ответ при вирусных инфекциях, чем это считалось ранее [35]. Другой БПВП, гидроксихлорохин, на ранних этапах пандемии позиционировался как потенциальный терапевтический агент у пациентов с COVID-19, однако в ходе исследований он не продемонстрировал необходимой клинической эффективности [5, 36]. В то же время иммуносупрессивное действие гидроксихлорохина у пациентов с РА менее выражено по сравнению с таковым других БПВП, поэтому он является препаратом выбора при необходимости минимизировать риск инфицирования.

В отношении других БПВП, таких как лефлуномид или азатиоприн (АЗА), получено небольшое количество данных, позволяющих сделать вывод об относительной безопасности этих препаратов. Поэтому существует необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Глюкокортикоиды

Несмотря на то что ГК включены в рекомендации по лечению COVID-19, их рутинное применение увеличивает риск развития тяжелых осложнений.

Данные исследования RECOVERY указывают на то, что применение дексаметазона в дозе 6 мг/сут в течение десяти дней у больных COVID-19 способствовало значимому снижению частоты смертей среди находящихся на ИВЛ – 29,3 и 41,4% (ОР 0,64 (95% ДИ 0,51–0,81)), а также количества нуждавшихся в кислородной поддержке – 23,3 и 26,2% (ОР 0,82 (95% ДИ 0,72–0,94)). Однако в группе пациентов, которым не требовалась оксигенация, различия в эффективности дексаметазона и обычного ухода не наблюдались [37]. Согласно данным регистра C19-GRA, включавшего 230 пациентов с РА, группа рутинного приема средних и высоких доз ГК (≥ 10 мг/сут) ассоциировалась с двукратным повышением риска госпитализации по сравнению с группой контроля. В этом же исследовании низкая доза ГК (1–9 мг/сут) не увеличивала риск госпитализации [1]. Метаанализ, включавший 44 исследования с участием 20 197 пациентов, подтвердил положительное действие ГК в отношении снижения 28-дневной смертности и потребности в ИВЛ. В то же время в отдельных работах отмечены задержка клиренса SARS-CoV-2 и нараста-



Таблица 2. Течение и исход COVID-19 у пациентов с РА, получавших РТМ

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание	Течение и исход, связанные с терапией
J. Avouac и соавт. [17]	Когортное	РА (334 пациента) Другие ИВРЗ (756 пациентов)	Тяжелое течение COVID-19 (ОШ 3,26; $p = 0,0006$), увеличение сроков госпитализации ($p = 0,0024$)
N.J. Patel и соавт. [18]	Когортное	РА + другие ВЗС (54 пациента) Другие АВЗ (60 пациентов) Контроль (559 человек)	Смертельный исход (ОР 2,16) Риски госпитализации и проведения ИВЛ были сопоставимыми
A.C. Regierer и соавт. [19]	Регистр C19-RMD	РА (1050 пациентов) Другие РМЗ (1224 пациента)	ИВЛ/смертельный исход (ОР 5,4)
A. Strangfeld и соавт. [5]	Регистр C19-GRA	РА (1394 пациента) Другие РМЗ (2335 пациентов)	Смертельный исход по сравнению с монотерапией МТ (ОР 4,04)
J.A. Sparks и соавт. [6]	Регистр C19-GRA	РА (2896 пациентов)	Тяжелое течение по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α (ОР 4,15)
C.A. Isnardi и соавт. [20]	Регистр SAR-COVID	РА (808 пациентов) Другие РМЗ (1107 пациентов)	Госпитализация (ОР 3,5), необходимость кислородной поддержки (ОР 6,82), смерть (ОР 7,56)
A.S. Yadaw и соавт. [21]	Когортное	РА (27 764 пациента) Другие ИВРЗ (164 056 пациентов)	Госпитализация (ОР 1,73)
A. Boteanu и соавт. [22]	Наблюдательное перекрестное	РА (186 пациентов) Другие ИВРЗ (337 пациентов)	Тяжелое течение по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α ($p < 0,0001$) и другими ГИБП ($p = 0,009$)
FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors [10]	Когортное	РА (213 пациентов) Другие РМЗ (481 пациент)	Тяжелое течение COVID-19 (ОШ 4,21)
N. Singh и соавт. [23]	Национальное когортное	РА (69 549 пациентов)	По сравнению с стБПВП риск госпитализации (ОШ 2,1), в том числе в ОРИТ (ОШ 5,2), ИВЛ (ОШ 2,7)
R. Raiker и соавт. [12]	Сравнительное когортное	РА (9730 пациентов) Контроль COVID-19 (656 979 человек)	Госпитализация (ОР 1,78)
H. Bower и соавт. [13]	Национальный мультирегистр	РА (53 455 пациентов) Другие ХА (57 112 пациентов) Популяционный контроль (484 277 человек)	Госпитализация в целом (ОР 1,25), госпитализация в связи с COVID-19 (ОР 1,03), смерть в целом (ОР 2,52), смерть в связи с COVID-19 (ОР 3,20)
A.R. Cruz-Machado и соавт. [24]	Национальный регистр Reuma.pt	РА (48 пациентов) Другие ИВРЗ (114 пациентов)	Тяжелое течение/смерть от COVID-19 (ОР 9,2)
K. Chevalier и соавт. [25]	Наблюдательное когортное	ВЗС (690 пациентов) Другие ИВРЗ (523 пациента)	Тяжелое течение COVID-19 (ОР 4,05)
Y. Ye и соавт. [26]	Когортное	РА (6769 пациентов)	Тяжелое течение COVID-19 (ОР 2,87)

Примечание: ВЗС – воспалительные заболевания суставов; АВЗ – аутоиммунные воспалительные заболевания; РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания.

Таблица 3. Связь между кумулятивной дозой ГК и тяжестью течения COVID-19

Кумулятивная доза ГК/ контроль	Госпитализация в целом		Госпитализация в ОРИТ		60-дневная смертность	
	%	сОШ (95% ДИ)	%	сОШ (95% ДИ)	%	сОШ (95% ДИ)
> 535 мг (n = 646)	39,94	3,18 (2,61–3,88)	13,00	2,52 (1,93–3,29)	16,41	3,55 (2,68–4,70)
250–534 мг (n = 719)	22,67	1,77 (1,43–2,19)	8,21	2,00 (1,49–2,69)	6,68	1,40 (0,98–2,02)
107–245 мг (n = 558)	12,90	1,48 (1,11–1,98)	3,94	1,41 (0,90–2,23)	4,84	1,81 (1,13–2,91)
5–106 мг (n = 675)	15,26	2,04 (1,60–2,61)	5,78	2,34 (1,65–3,32)	6,07	2,57 (1,72–3,82)
Контроль (n = 144 703)	4,75	1,00	1,41	1,00	1,22	1,00

ние числа случаев развития вторичных инфекций [38]. Первое могло быть обусловлено преждевременным назначением ГК в период активной вирусной репликации. Более того, применение ГК в фазу вирусной нагрузки, то есть в течение первых семи – десяти дней болезни, может усугубить последнюю с дальнейшим нарастанием интенсивности воспалительного ответа и выраженным ухудшением состояния. М. Matthay и соавт. установили, что ГК способны оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на разных стадиях SARS-CoV-2-инфекции, поражения легких и ОРДС [39].

Подтверждением изложенному выше являются данные недавно опубликованного исследования S. Marozoff и соавт. В работе ученых была продемонстрирована значимая ассоциация тяжести течения COVID-19 с ГК, применявшимися в течение трех месяцев до инфицирования (табл. 3) [40].

Таким образом, для лечения РА в период пандемии особое значение приобретают обоснованность и оптимальное время назначения, а также применение минимальной эффективной дозы пероральных ГК.

Влияние COVID-19 на течение ревматоидного артрита

COVID-19 может ухудшать течение РА в силу ряда косвенных причин, в том числе из-за прекращения приема БПВП на время инфекционной фазы или развития постковидного синдрома [41, 42].

М. Di Iorio и соавт. провели анкетирование 174 пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе 69 – с РА [43]. Изменение привычного приема БПВП отметил 51% опрошенных. Этот показатель был меньше среди получавших РТМ (46%) и гидроксихлорохин (23%). У 41% наблюдалось обострение ревматического заболевания. О развитии постковидного синдрома сообщили 45% респондентов. Следует отметить, что

пациентам этой группы чаще требовалась госпитализация по поводу COVID-19 (ОШ 3,5 (96% ДИ 1,3–9,9)) и у них наблюдалось большее количество симптомов (ОШ 1,4 на симптом (95% ДИ 1,2–1,6)).

С момента старта кампании по вакцинации накапливаются данные о роли вакцинального статуса у лиц с ревматическими заболеваниями. Так, N.J. Patel и соавт. установили, что в данной когорте предшествующая вакцинация снижала продолжительность инфекционной фазы COVID-19 и вероятность появления постковидного синдрома [44]. Аналогичные результаты были получены в общей популяции [45].

Более подробно вопросы влияния БПВП и ГИБП на иммуногенность вакцин против COVID-19 и обусловленной этим коррекции схем лечения на момент вакцинации рассмотрены в отдельной публикации данного номера журнала [46].

Выводы

В эпоху COVID-19 при выборе тактики лечения пациентов с РА необходимо скрупулезно оценивать соотношение риска и пользы противоревматических препаратов, в том числе РТМ, ассоциирующегося с тяжелыми исходами SARS-CoV-2-инфекции. Кроме того, важно изучить связь приема противоревматических препаратов и развития постковидного синдрома, влияния различных БПВП и ГИБП на исходы COVID-19 и т.д. Для решения этих задач необходимы новые исследования на крупных когортах пациентов с ревматическими заболеваниями. 📌

Конфликт интересов

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., et al. Characteristics associated with hospitalisation 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.
- Haberman R.H., Castillo R., Chen A., et al. COVID-19 in patients with inflammatory arthritis: a prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (12): 1981–1989.
- Conway R., Nikiphorou E., Demetriou C.A., et al. Predictors of hospitalization in patients with rheumatic disease and COVID-19 in Ireland: data from the COVID-19 global rheumatology alliance registry. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2021; 5 (2): rkab031.

4. D'Silva K.M., Jorge A., Cohen A., et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (6): 914–920.
5. Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A., et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (7): 930–942.
6. Sparks J.A., Wallace Z.S., Seet A.M., et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (9): 1137–1146.
7. England B.R., Roul P., Yang Y., et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (12): 2179–2188.
8. Marques C.D.L., Kakehasi A.M., Pinheiro M.M., et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD Open.* 2021; 7 (1): e001461
9. Cordtz R., Lindhardsen J., Soussi B.G., et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (SI): SI59–SI67.
10. FAI2R /SFR/SNFM/IOFREMIP/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.* 2021; 80 (4): 527–538.
11. Hasseli R., Mueller-Ladner U., Hoyer B.F., et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open.* 2021; 7 (1): e001464.
12. Raiker R., DeYoung C., Pakhchanian H., et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter research network study in the United States. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021; 51 (5): 1057–1066.
13. Bower H., Frisell T., Di Giuseppe D., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (8): 1086–1093.
14. Bournia V.K., Fragoulis G.E., Mitrou P., et al. Different COVID-19 outcomes among systemic rheumatic diseases: a nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62 (3): 1047–1056.
15. Izadi Z., Brenner E.J., Mahil S.K., et al. Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (10): e2129639.
16. Figueroa-Parra G., Gilbert E.L., Valenzuela-Almada M.O., et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: a retrospective, comparative, multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (11): e765–e774.
17. Avouac J., Drumez E., Hachulla E., et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (6): e419–e426.
18. Patel N.J., D'Silva K.M., Hsu T.Y., et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among recipients of anti-CD20 monoclonal antibodies for immune-mediated diseases: a comparative cohort study. *ACR Open. Rheumatol.* 2022; 4 (3): 238–246.
19. Regierer A.C., Hasseli R., Schäfer M., et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001896.
20. Isnardi C.A., Roberts K., Saurit V., et al. Sociodemographic and clinical factors associated with poor COVID-19 outcomes in patients with rheumatic diseases: data from the SAR-COVID Registry. *Clin. Rheumatol.* 2023; 42 (2): 563–578.
21. Yadaw A.S., Sahner D.K., Sidky H., et al. Preexisting autoimmunity is associated with increased severity of coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study using data from the national COVID Cohort Collaborative (N3C). *Clin. Infect. Dis.* 2023; 77 (6): 816–826.
22. Boteanu A., Leon L., Esteban S.P., et al. Severe COVID-19 in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a stratified analysis from the SORCOM multicenter registry. *Mod. Rheumatol.* 2022: roac148.
23. Singh N., Madhira V., Hu C., et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin. Arthritis Rheum.* 2023; 58: 152149.
24. Cruz-Machado A.R., Barreira S.C., Bandeira M., et al. Risk factors for infection, predictors of severe disease, and antibody response to COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases in Portugal – a multicenter, nationwide study. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 901817.
25. Chevalier K., Genin M., Jean T.P., et al. CovAID: Identification of factors associated with severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatism or autoimmune diseases. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1152587.
26. Ye Y., Yue X., Krueger W.S., et al. Factors associated with severe COVID-19 among patients with rheumatoid arthritis: a large, nationwide electronic health record cohort study in the United States. *Adv. Ther.* 2023; 40 (9): 3723–3738.
27. Kow C.S., Ramachandram D.S., Hasan S.S., Thiruchelvam K. Systematic review and meta-analysis of anti-CD20 treatments in patients with COVID-19: an assessment of severe illness and mortality outcomes. *Inflammopharmacology.* 2023.
28. Kaneko N., Kuo H.-H., Boucau J., et al. Loss of Bcl-6-expressing t follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell.* 2020; 183 (1): 143–157.e13.

29. Piscocya A., Parra del Riego A., Cerna-Viacava R., et al. Efficacy and harms of tocilizumab for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022; 17 (6): e0269368.
30. Ko E.R., Anstrom K.J., Panettieri R.A., et al. Abatacept for treatment of adults hospitalized with moderate or severe Covid-19. medRxiv. 2022; 2022.09.22.22280247.
31. O'Halloran J.A., Kedar E., Anstrom K.J., et al. Infliximab for treatment of adults hospitalized with moderate or severe Covid-19. medRxiv. 2022; 2022.09.22.22280245.
32. Curtis J.R., Zhou X., Rubin D.T., et al. Characteristics, comorbidities, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune conditions treated with systemic therapies: a population-based study. J. Rheumatol. 2022; 49 (3): 320–329.
33. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. Lancet. 2022; 400 (10349): 359–368.
34. Brenner E.J., Ungaro R.C., Gearry R.B., et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. Gastroenterology. 2020; 159 (2): 481–491 e3.
35. Konig M.F., Grzes K.M., Robinson P.C., Pearce E.J. Sulfasalazine: a risk factor for severe COVID-19? Lancet Rheumatol. 2022; 4 (6): e388–e389.
36. Rentsch C.T., DeVito N.J., MacKenna B., et al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. Lancet Rheumatol. 2021; 3 (1): e19–e27.
37. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (8): 693–704.
38. Van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Crit. Care. 2020; 24 (1): 696.
39. Matthay M.A., Wick K.D. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. J. Clin. Invest. 2020; 130 (12): 6218–6221.
40. Marozoff S., Tan J., Lu N., et al. Effect of immunosuppressive or immunomodulatory agents on severe COVID-19 outcomes: a population-based cohort study. ACR Open. Rheumatol. 2023.
41. CDC. Post-COVID conditions: information for healthcare providers, Cent. Dis. Control. Prev., 2020 // <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions>.
42. George M.D., Venkatachalam S., Banerjee S., et al. Concerns, healthcare use, and treatment interruptions in patients with common autoimmune rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. J. Rheumatol. 2021; 48 (4): 603–607.
43. Di Iorio M., Cook C.E., Vanni K.M.M., et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: a prospective study. Semin. Arthritis Rheum. 2022; 55: 152025.
44. Patel N.J., Cook C., Vanni K., et al. Impact of vaccination on postacute sequelae of SARS CoV-2 infection in patients with rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 2023; 82 (4): 565–573.
45. Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat. Med. 2022; 28 (7): 1461–1467.
46. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М., Куликов А.Н. Иммуносупрессивная терапия и иммуногенность вакцин в ревматологии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 42–52.

Treatment of Rheumatoid Arthritis During the COVID-19 Pandemic

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, belovbor@yandex.ru

Patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, are at high risk of SARS-CoV-2 infection, severe infection and mortality. Along with the classic risk factors for poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis, severe COVID-19 and mortality are associated with the activity of inflammation, as well as immunosuppressive therapy.

The review presents the main results of a differentiated study of pharmacological treatments for rheumatoid arthritis associated with an unfavorable prognosis of COVID-19. It is emphasized that when choosing treatment tactics for patients with rheumatoid arthritis in the era of COVID-19, it is necessary to seriously evaluate the risk-benefit ratio when prescribing certain antirheumatic drugs, including rituximab, given its association with severe outcomes of SARS-CoV-2 viral infection.

Keywords: COVID-19, rheumatoid arthritis, genetic engineering biological therapy, basic anti-inflammatory drugs, methotrexate, rituximab, glucocorticoids