

Ревматические заболевания и коронавирусная инфекция: опыт применения левилимаба

Е. В. Калинина, И. В. Лекарева, М. С. Звоноренко, А. Л. Емельянова,
И. В. Кострюкова, Е. В. Щербинина, А. Р. Бабаева

¹Кафедра факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ГУЗ «Клиническая больница № 4», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Ревматические заболевания (РЗ) аутоиммунной природы рассматриваются как важный фактор риска инфекционных процессов в связи с характерными для них нарушениями системы естественного иммунитета, а также вследствие неблагоприятного влияния иммунодепрессантов и глюкокортикоидов на механизмы противинфекционной защиты. Целью настоящей работы явился анализ проблемы ассоциации РЗ и инфекционной патологии, которая особенно остро обозначилась в эру коронавирусной инфекции.

Результаты. Согласно действующим национальным рекомендациям по ведению пациентов с COVID-19 пациенты с РЗ представляют группу повышенного риска по неблагоприятному течению коронавирусной инфекции. В настоящей статье представлена базовая информация по применению ингибиторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с COVID-19 с акцентом на преимущество данной терапевтической опции у лиц с предшествующим РЗ. Приведен анализ двух клинических случаев, демонстрирующих высокую эффективность и хорошую переносимость препарата левилимаб (Илсира®) в лечении коронавирусной пневмонии на фоне аутоиммунных РЗ: полимиозита (ПМ) и ревматоидного артрита (РА).

Заключение. Собственный клинический опыт подтверждает целесообразность включения ингибитора рецептора ИЛ-6 в схему лечения коронавирусной пневмонии у пациентов с иммуновоспалительными РЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматические болезни, коронавирус, ингибитор интерлейкина-6, левилимаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Е. В. Калинина



М. С. Звоноренко



А. Л. Емельянова



И. В. Кострюкова



Е. В. Щербинина



А. Р. Бабаева

Rheumatic diseases and coronavirus infection: levilimab use experience

E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, A. L. Emelianova, I. V. Lekareva,
I. V. Kostryukova, E. V. Scherbinina, A. R. Babaeva

Volgograd State Medical University, Volgograd Clinical Hospital No. 4; Volgograd, Russia

SUMMARY

Background. Rheumatic diseases (RD) of autoimmune origin are considered as an important risk factor for infectious processes due to characteristic native immune system disorder, as well as due to the adverse effect of immunosuppressants and glucocorticoids on the mechanisms of anti-infective protection.

Aim. To highlight the problem of RD and concomitant viral infection which becomes critical in the era of COVID-19.

Results. According to the current national guidelines for the management of patients with COVID-19, patients with RD represent an increased risk group for the adverse course of coronavirus infection. Presented article provides basic information on the use of interleukin-6 (IL-6) inhibitors in patients with COVID-19 focusing on the benefit of this therapeutic option in those with prior RD. The article presents an analysis of two clinical cases demonstrating high efficacy and good tolerability of levilimab (Ilsira®) in the treatment of coronavirus pneumoniae in the setting of autoimmune diseases: polymyositis (PM) and rheumatoid arthritis (RA).

Conclusion. Our own clinical experience confirms the feasibility of including an IL-6 receptor inhibitor in the treatment regimen for coronavirus pneumonia in patients with RD characterized of immune inflammation.

KEY WORDS: rheumatic disease, coronavirus, interleukin-6 inhibitor, levilimab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В декабре 2019 года в г. Ухани (провинция Хубэй, КНР) была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название 2019-CoV. 11.02.2020 ВОЗ предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease-19) [1, 8, 10]. Инфекция в течение нескольких месяцев охватила все континенты, вследствие чего 11.03.2020 ВОЗ объявила ее распространение пандемией [10]. В настоящее время представляется чрезвычайно важным определение значимости COVID-19

для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) [3]. Быстрое распространение эпидемии COVID-19 представляет для данной категории больных особую опасность, поскольку частота инфекционных заболеваний у них повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самих ИВРЗ, так многих противоревматических препаратов, оказывающих иммуносупрессивное действие [1, 3]. С другой стороны, в настоящее время мы видим широкое использование в лечении COVID-19

препаратов, а именно биологических агентов и препаратов таргетного действия, которые используются при лечении ИВРЗ [1, 2].

Согласно действующим рекомендациям по лечению COVID-19 Минздрава РФ (версия 10 от 08.02.21) пациенты с ИВРЗ составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни. К факторам риска относятся одномоментный прием противоревматических препаратов, особенно в комбинации с глюкокортикоидами (ГК), высокая активность заболевания, наличие коморбидной и мультиморбидной патологии [1–3, 6]. Высокая частота кардиометаболической и легочной коморбидности, характерная для ИВРЗ, в случае развития COVID-19 может затруднять диагностику этой инфекции, прежде всего поражения легких, а также способствовать снижению эффективности терапии, направленной на купирование коронавирусной инфекции [1, 3, 6].

Целый ряд клинических признаков и лабораторных нарушений, наблюдаемых при COVID-19, характерны для дебюта или обострения ИВРЗ: лихорадка, артралгии, усталость, миалгии, цитопения (в первую очередь лимфопения, реже анемия и тромбоцитопения), интерстициальная пневмония (феномен «матового стекла»), миокардит, венозный тромбоз, сетчатое ливедо, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), D-димера, ферритина. Патология иммунной системы при ИВРЗ и сопутствующие коморбидные заболевания могут утяжелять течение COVID-19 и увеличивать риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и синдрома цитокинового шторма. Следует также иметь в виду, что инфицирование *SARS-CoV-2*, как правило, способствует активации системного воспаления при аутоиммунных РЗ [1, 3].

Одним из наиболее грозных осложнений COVID-19 является цитокиновый шторм, обусловленный экстремальной гиперпродукцией цитокинов. Это жизнеугрожающая, неконтролируемая, системная воспалительная реакция организма под влиянием таких факторов, как инфекция или лекарственная терапия. Цитокиновый шторм ведет к развитию ОРДС – острого неспецифического поражения легких с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, требующего респираторной поддержки [1, 2, 8, 9]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – ключевой медиатор системных воспалительных реакций у пациентов с тяжелым ОРДС при *SARS-CoV-2*. Доказана ассоциация системного воспаления, гипоксической дыхательной недостаточности при коронавирусной инфекции с быстро нарастающим уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов. В связи с этим патогенетически оправданным является применение препаратов, блокирующих активность ключевых медиаторов иммунного воспаления [1, 2, 8].

С учетом принципиальной роли ИЛ-6 в развитии жизнеугрожающих осложнений коронавирусной инфекции включение ингибиторов этого цитокина, в частности тоцилизумаба, было рекомендовано для лечения пациентов высокого риска с тяжелыми формами COVID-19. Вместе с тем существенно расширились показания к применению целого спектра ингибиторов ИЛ-6. Как следует из временных рекомендаций МЗ РФ по лечению COVID-19 (вер-

сия 0 от 08.02.2021), при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ 1–2, или пневмонии среднетяжелой степени, по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого $\leq 50\%$) в сочетании с признаками системного воспаления (лихорадка, повышение СРБ) и (или) снижения сатурации кислорода и (или) снижения числа лимфоцитов (лейкоцитов), рекомендуется назначение ингибитора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно или внутривенно в терапевтической дозе), или ингибитора рецептора ИЛ-6 левилимаба (подкожно или внутривенно в терапевтической дозе), или сарилумаба (подкожно) [1, 2]. Блокада ИЛ-6 – ключевой патогенетический подход к терапии цитокинового шторма и ОРДС при инфекции, вызванной *SARS-CoV-2* [1]. При этом существует несколько механизмов воздействия на реализацию биологических эффектов ИЛ-6:

- ингибиторы цитокина: сирукумаб, олокизумаб;
- ингибиторы рецептора ИЛ-6: тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб;
- ингибиторы сигнальных путей (янус-киназ): тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб.

Ингибиторы рецептора ИЛ-6 блокируют ИЛ-6-зависимый провоспалительный каскад. Они снижают активацию антиген-презентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточную продукцию других провоспалительных цитокинов, синтез ИЛ-6-зависимых острофазовых белков в гепатоцитах (СРБ, фибриногена, сывороточного амилоидного белка, лептина, гепсидина), уменьшают локальные воспалительные реакции. Одним из представителей этой группы является левилимаб (препарат Илсира® производства ЗАО «БИОКАД») [1, 2].

Левилимаб (BCD-089) представляет собой оригинальное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 с оптимизированным константным доменом. Левилимаб блокирует обе формы рецептора ИЛ-6, растворимые и мембранные, и надежно ингибирует провоспалительный каскад с блокадой местных и системных реакций при гипериммунном ответе. Показанием к применению левилимаба является патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [11].

Применение левилимаба максимально оправданно на ранних этапах фазы воспаления для предупреждения развития синдрома цитокинового шторма. В настоящее время проведено исследование эффективности и безопасности препарата левилимаб в дозе 324 мг у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое с адаптивным дизайном РКИ, фаза III (BCD-089-4/CORONA) [12]. Ингибирование сигнального пути ИЛ6 с помощью левилимаба рассматривается эффективной и безопасной опцией лечения у пациентов с коронавирусной инфекцией. При этом особый интерес представляет вопрос о преимуществах этого препарата в лечении коронавирусной пневмонии у пациентов с аутоиммунными РЗ.

В нашей клинике мы широко применяли этот препарат в терапии среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19, в том числе у пациентов с ИВРЗ. В качестве иллюстрации приводим клинические наблюдения двух пациентов с ИВРЗ и COVID-19, поступивших в ГУЗ «КБ № 4» Волгограда, которая была перепрофилирована в инфекционный госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Клинический случай 1

Пациентка П., 62 лет, страдает полимиозитом с 2013 года, когда впервые появились боли и слабость в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей, боли в пястно-фаланговых суставах обеих кистей, в лучезапястных суставах, утренняя скованность в суставах до одного часа, лихорадка до 38 °С, снижение веса до 7 кг. В анамнезе – артериальная гипертония АГ II степени с 56-летнего возраста, получала ингибиторы АПФ. В дебюте ревматического заболевания проводился дифференциальный диагноз между воспалительной миопатией, ревматоидным артритом и ревматической полимиалгией, исключались злокачественные новообразования. В результате иммунологического обследования было выявлено повышение уровня антинуклеарного фактора (АНФ), наличие антисинтеазных антител к Jo-1, характерные изменения, по данным электромиографии. В то же время серологические маркеры ревматоидного артрита (РА), такие как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), отсутствовали. Проведенный онкопоиск не подтвердил вторичный характер заболевания. На основании клинической картины и полученных лабораторных данных (наличия маркеров воспалительной миопатии) пациентке был установлен диагноз полимиозита, подострого течения, с поражением мышц, суставов, лихорадочным синдромом, иммунологическими нарушениями. Была назначена терапия ГК в дозе 0,5 мг/кг в пересчете на преднизолон, что составило 24 мг метилпреднизолона в сутки. На фоне проводимой терапии ГК состояние стабилизировалось: уменьшились боли в мышцах и суставах, нормализовалась температура тела, уменьшились острофазовые показатели в крови (уровень СРБ, СОЭ). По мере стихания активности пациентка снизила дозу ГК до 8 мг метилпреднизолона в сутки. Состояние оставалось удовлетворительным, дважды в год проходила плановое стационарное обследование и лечение в условиях ревматологического отделения. С 2014 года установлен диагноз сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), получала метформин в суточной дозе до 2 г. Ухудшение самочувствия произошло в конце февраля 2021 года, когда появились слабость, першение в горле, повышение температуры до 37,7 °С. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства 02.03.2021. Ей был проведен экспресс-тест на COVID-19, который оказался положительным, и пациентка была направлена в ГУЗ «КБ № 4», где была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, выявившая признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с вовлечением 15% легочной паренхимы (КТ1). С уче-

том подтвержденной коронавирусной пневмонии, наличия ИВРЗ (полимиозита) и СД 2 типа (с 2014 года), пациентка была госпитализирована. При поступлении состояние было оценено как средней тяжести. Сатурация – 96%. ЧДД – 20 раз в минуту. При аускультации легких хрипы не определялись. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушивались, ЧСС – 96 ударов в минуту, АД 125/70 мм рт. ст. Температура тела 38 °С. В анализах крови при поступлении нормохромная анемия (гемоглобин – 118 г/л, цветовой показатель – 0,85). В общем анализе крови лейкоциты – $3,2 \times 10^9$. С-реактивный белок – 24,48 мг/л. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – диффузные изменения почек.

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины, результатов обследования пациентки установлен диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19», подтвержденная обнаружением РНК SARS-CoV-2. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония средней степени тяжести, КТ-1. Интоксикационный синдром. Полимиозит, подострое течение, с поражением мышц, суставов, лихорадочным синдромом, иммунологическими нарушениями. Гормонозависимость. Сахарный диабет, тип 2. Целевой уровень HbA1C менее 7,5%. Гипертоническая болезнь II стадии, II степень артериальной гипертонии, очень высокий кардиоваскулярный риск. В связи с сохраняющейся лихорадкой до 37,8–38,0 °С была назначена стандартная противовирусная терапия фавипиравиром по схеме, противовоспалительная терапия с включением дексаметазона в дозе 20 мг внутривенно капельно, прямых антикоагулянтов – эноксапарин натрия в лечебной дозе 0,8 мл два раза в день подкожно. Несмотря на проводимую терапию, с 05.03.2021 состояние пациентки ухудшилось: появилась одышка при небольшой физической нагрузке, сатурация кислорода снизилась до 92–93%, в анализах крови отмечено повышение СРБ до 66 мг/мл (норма: до 5 мг/мл). В динамике выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), на которой было выявлено увеличение объема двустороннего поражения легких до 30%. В связи с прогрессированием пневмонии, развитием дыхательной недостаточности, повышением острофазовых показателей крови, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению COVID-19 (версия 10 от 08.02.2021), с целью упреждающей противовоспалительной терапии был введен левилимаб внутривенно капельно в дозе 324 мг. Через день после его введения пациентка отметила улучшение самочувствия: снизилась температура тела до 37,2 °С, уменьшилась одышка, сатурация оставалась несколько дней снижена до 92–93% без кислорода; затем наступила положительная динамика: уменьшилась одышка, сатурация нормализовалась и составляла 97–98% без поддерживающей кислородотерапии, С-реактивный белок снизился до 7,22 мг/л, увеличилось количество лейкоцитов до $8,4 \times 10^9$. В динамике дважды проводилась КТ ОГК: отмечалось снижение объема поражения первоначально до 20%, а затем до 10% вплоть до полного разрешения пневмонии. В динамике лечения проводилось снижение дозы дексаметазона до 8 мг в сутки, а с 16.03.21

пациентка была переведена на метилпреднизолон в дозе 8 мг в сутки, эноксапарин натрия был заменен на прием орального антикоагулянта (апиксабан 5 мг два раза в сутки). 26.03.21 пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема: метилпреднизолона 8 мг в сутки, апиксабана по 2,5 мг два раза в сутки до 14 дней с наблюдением терапевта и ревматолога по месту жительства.

Обсуждение

Воспалительные миопатии представляют собой неоднородную группу заболеваний, встречающихся у детей и взрослых. На основании клинических и гистологических данных их можно разделить на четыре группы: дерматомиозит, полимиозит, некротизирующий аутоиммунный миозит и миозит с включениями. Общими клиническими признаками воспалительных миопатий являются слабость проксимальных групп мышц и наличие системных проявлений, таких как лихорадка, артралгии, синдром Рейно и поражение внутренних органов, в частности сердца и легких. Частота заболеваемости полимиозитом составляет 0,5–0,8 случая на 100 тысяч человек. Подвержены болезни популяции всех возрастов, но пик заболеваемости приходится на 5–15 и 40–60 лет. Женщины болеют в два раза чаще. Этиология воспалительных миопатий неизвестна. Полагают, что в основе развития заболевания лежит патологическая активация системы комплемента под действием антигенов (например, инфекционных агентов или некоторых лекарственных препаратов) и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов, увеличивающих синтез молекул адгезии на эндотелиальных клетках и индуцирующих миграцию активированных лимфоцитов (В-клеток, CD4⁺-Т-лимфоцитов, плазмочитов) в перимизий и эндомизий [4, 6].

В клинической картине заболевания преобладает миопатический синдром, характеризующийся прогрессирующей мышечной слабостью преимущественно в проксимальных группах мышц и миалгией. Наряду с этим имеют место неспецифические конституциональные симптомы: астения, потеря веса, лихорадка, анемия, а также признаки поражения внутренних органов, нервной и кровяной систем. В случае развития кожного синдрома заболевание идентифицируется как дерматомиозит, при отсутствии кожных проявлений устанавливается диагноз полимиозита. Как известно, согласно действующим классификационным критериям необходимо подтверждение диагноза воспалительной миопатии на основании определения специфических иммунологических маркеров, к которым относятся так называемые миозитные антитела, представляющие собой антитела к аминоксил-синтетазам транспортной РНК (антисинтетазные антитела) [4]. В приведенном нами клиническом наблюдении имела место типичная клиническая картина полимиозита, характеризующаяся прогрессирующей слабостью проксимальных мышц, выраженными признаками системного воспаления, потерей веса, анемией. Диагноз был подтвержден обнаружением антисинтетазных антител в высоких титрах.

Как известно, основными препаратами для лечения полимиозита являются глюкокортикоиды, при наличии тяжелого антисинтетазного синдрома с поражением жизненно важных органов показаны высокие дозы цитостатиков. Эффективность различных препаратов из группы биологических агентов в лечении воспалительных миопатий, в том числе полимиозита, находится в стадии изучения [4, 6]. В приведенном примере у пациентки до присоединения инфекции COVID-19 не было интерстициального поражения легких как системного проявления полимиозита. Появление коронавирусной инфекции на фоне полиморбидной патологии, включающей полимиозит, гормонозависимость, сахарный диабет 2 типа, гипертоническую болезнь, потенциально характеризовалось очень серьезным прогнозом [4, 6]. Использование ингибитора рецептора интерлейкина-6 левилимаба в дозе 324 мг внутривенно капельно подавило воспалительную реакцию и позволило достичь полного разрешения интерстициальной пневмонии, которая трактовалась нами как вирусная [3, 4]. Кроме того, у пациентки не возникло обострения ее основного заболевания – полимиозита. Не отмечалось нарастания мышечных болей или болей в суставах, снизились все острофазовые показатели крови. Мы считаем, что использование ингибитора рецептора ИЛ-6 оказало позитивное влияние не только на исход вирусной пневмонии, но и на течение основного заболевания. Кроме того, важную роль в лечении новой коронавирусной инфекции играют антикоагулянты. Учитывая повышение риска тромботических осложнений у лиц с ИВРЗ, применение антикоагулянтов приобретает особое значение. У нашей пациентки своевременное назначение антикоагулянтной терапии сначала эноксапарином в лечебной дозе, а затем апиксабаном было важным компонентом фармакотерапии, позволившем предотвратить неблагоприятные тромбоскулярные события, в том числе микротромботическую ангиопатию.

Клинический случай 2

Пациентка Т., 78 лет, поступила в инфекционный стационар с жалобами на повышение температуры до 38 °С, боль в коленных суставах, выраженную слабость, редкий сухой кашель, одышку при движении. Из анамнеза известно, что 5 лет назад впервые был установлен диагноз ревматоидного артрита (РА), серопозитивного (РФ был обнаружен в высоких титрах). Были назначены ГК и метотрексат. Пациентка самостоятельно принимала ГК – метилпреднизолон в дозе 8 мг в сутки постоянно, по требованию – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при этом базисные противовоспалительные препараты не принимала из-за плохой переносимости. На фоне проводимой терапии наблюдалась умеренная активность РА по индексу DAS 28 (Disease Activity Score) – 3,4, в динамике рентгенологически подтвержден эрозивный артрит. Следует отметить, что РА протекал на фоне серьезной мультиморбидной патологии. Имела место кардиоваскулярная коморбидность: ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса, в 2013 году пациентка перенесла инфаркт миокарда,

в декабре 2019 года ей проводилось аортокоронарное шунтирование (АКШ). Пациентка страдала гипертонической болезнью (ГБ) III стадии, была достигнута медикаментозная нормотония на комбинированной антигипертензивной терапии (ИАПФ, амлодипин). Кроме того, у пациентки был длительный анамнез по сахарному диабету 2 типа, получала метформин 1000 мг в сутки и гликлазид (диабетон) 60 мг утром.

Ухудшение самочувствия отметила 09.02.2021: появились лихорадка до 39 °С, сухой кашель, одышка, беспокоила выраженная слабость, усилились боли в суставах. Принимала антипиретики, НПВП. 10.02.2021 обратилась за медицинской помощью, амбулаторно была проведена ПЦР-диагностика: РНК коронавируса вида *SARS-CoV-2* обнаружена. 11.02.21 обратилась в ГУЗ «КБ № 4», выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК – выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония с высокой вероятностью COVID-19, объем поражения составил 40%, сатурация кислорода на момент поступления – 92%, пациентка была госпитализирована с диагнозом «U07.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная обнаружением РНК *SARS-CoV-2* от 10.02.2021. J12.8 Двусторонняя интерстициальная пневмония тяжелой степени. ДН II. Ревматоидный артрит, серопозитивный, поздняя клиническая стадия, активность 2 DAS 28, 4,1, эрозивный, III рентгенологическая стадия, функциональный класс III. Гормонозависимость. ИБС. ПИКС (2013). Стенокардия напряжения. ФК II».

Состояние после АКШ от 4.12.2019. ХСН 2А. ФК III. ГБ III ст., медикаментозная нормотензия, риск 4. СД 2 типа, целевой HbA1c 7,5%. В анализах крови при поступлении наблюдалась лейкопения до $3,0 \times 10^9$, лимфопения до $0,5 \times 10^9$, незначительная тромбоцитопения – 118×10^9 , повышение уровня СРБ до 60,73 мг/л.

Пациентка была переведена на режим неинвазивной ИВЛ. Противовирусная терапия проводилась гидроксихлорохином в дозе 400 мг в сутки. С целью упреждающей противовоспалительной терапии были назначены ГК – дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно капельно и ингибитор рецептора ИЛ-6 левелимаб в дозе 324 мг внутривенно капельно однократно. Антикоагулянтная терапия проводилась эноксапарином натрия по 80 мг два раза в день подкожно. Наряду с этим в связи с коморбидной патологией пациентка получала спиронолактон 50 мг в сутки, ИАПФ эналаприл 10 мг два раза в день, б-блокаторы бисопролол 10 мг в сутки и амлодипин 10 мг в сутки, проводилась инсулинотерапия в базис-болюсном режиме под контролем суточной гликемии. На фоне проводимой терапии состояние пациентки стабилизировалось: нормализовалась температура, уменьшились одышка и кашель. Сатурация без кислородной поддержки стабильно на уровне 96–97%. В анализах крови нормализовался уровень лейкоцитов, увеличилось количество лимфоцитов до $1,2 \times 10^9$ в абсолютном значении, тромбоциты достигли уровня 240×10^9 . По данным КТ от 18.02.21, объем поражения уменьшился до 5%, повторное КТ от 24.02.21 – полное разрешение пневмонии. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

РА является одним из самых распространенных ИМРЗ (в общей популяции от 0,5 до 2,0%), преимущественно поражающим женщин. Это заболевание характеризуется хроническим эрозивным артритом и частыми внесуставными проявлениями (поражением внутренних органов, глаз, сосудов, нервной системы, кроветворной и лимфатической системы). Оно приводит к ранней инвалидизации и к стойкой потере трудоспособности, в связи с чем имеет большое медицинское и социально-экономическое значение [4, 5, 6, 7]. В связи с весьма высокой распространенностью РА в эру пандемии коронавирусной инфекции наибольшее число пациентов ревматологического профиля, инфицированных COVID-19, приходится именно на эту патологию. В лечении РА в настоящее время используется широкий арсенал лекарственных препаратов, включающих синтетические базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), таргетные синтетические противовоспалительные препараты (ингибиторы янус-киназ) [4, 6]. Несмотря на растущие возможности фармакотерапии, продолжительность жизни больных РА, по данным проведенных проспективных исследований, существенно не изменилась. Возможно, это обусловлено и широким спектром коморбидных состояний при РА. Их возникновение может быть связано с тяжестью самого заболевания, а также с приемом лекарственных препаратов, прежде всего ГК и НПВП, существенно влияющих на риск развития СД, артериальной гипертензии, другой кардиоваскулярной патологии. Интерес к коморбидным состояниям при РА обусловлен их влиянием на выбор тактики лечения, эффективность и безопасность терапии, возможность достижения ремиссии, которая является ключевым моментом современной стратегии лечения РА до достижения цели – *treat-to-target* (T2T) [4, 6, 7]. Присоединение тяжелой вирусной инфекции, такой как COVID-19, при РА и типичной для реальной клинической практики полиморбидной патологии (ИБС, АГ, СД 2 типа) рассматривается как серьезная угроза жизни и требует строгого соблюдения всех мер по быстрому купированию инфекционного процесса и предупреждению фатальных осложнений. По мнению ведущих специалистов-ревматологов, COVID-19 оказывает критическое влияние на тактику ведения и прогноз у пациентов ревматологического профиля. Как правило, пациенты с ИВРЗ, в частности РА, отличаются тяжелым течением COVID-19 и быстрым прогрессированием процесса [1, 3]. В приведенном примере индекс коморбидности Чарлсона составил 4 балла, что говорит о 53%-ной десятилетней выживаемости при данной клинической ситуации. Коронавирусная инфекция протекала с массивным двусторонним поражением легких, развитием клинически значимой дыхательной недостаточности. Возможно, такой быстрой прогрессии вирусной инфекции способствовало не только основное заболевание, но и гормонозависимость, негативно влияющая на противoinфекционный иммунитет. Пациентка не получала в амбулаторных условиях БПВП, принимала только ГК – метилпреднизолон в дозе 8 мг

в сутки. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России при присоединении инфекции COVID-19 пациентам с РА необходимо снизить прием ГК до минимально возможной дозы, из БПВП можно оставить прием сульфасалазина и гидроксихлорохина, остальные БПВП, включая метотрексат и лефлуномид, отменить. В данном клиническом случае с целью снижения риска прогрессирования вирусной инфекции и достижения иммуномодуляции была применена терапия гидроксихлорохином (400 мг в сутки).

Наличие инфаркта миокарда, сахарного диабета, даже при отсутствии ИВРЗ, значительно ухудшает прогноз у пациентов с COVID-19, в связи с этим необходим тщательный клинико-лабораторный и рентгенологический контроль за динамикой состояния у данных пациентов с целью раннего назначения упреждающей противовоспалительной терапии. В приведенном клиническом примере мы видим быстрое прогрессирование заболевания – через двое суток от дебюта заболевания, проявившегося повышением температуры до фебрильных цифр, одышкой и кашлем, по данным компьютерной томографии, отмечалось поражение легких до 40%. Поэтому назначение дексаметазона и левилимаба было своевременным и обоснованным. В настоящее время левилимаб является одним из наиболее часто используемых ингибиторов ИЛ-6 для лечения пациентов с COVID-19. Как правило, проводится внутривенное введение препарата в дозе 324 мг. Значимых побочных явлений при использовании левилимаба, по нашим наблюдениям, не отмечено.

Таким образом, своевременно назначенная упреждающая противовоспалительная терапия с использованием ГК и генно-инженерных биологических препаратов позволяет значительно повысить эффективность терапии пациентов с ИВРЗ и предупредить развитие цитокинового шторма, лежащего в основе фатальных осложнений, таких как ОРДС и ДВС-синдром. Применение ингибиторов ИЛ-6 рассматривается как наиболее оправданная опция патогенетической терапии тяжелой коронавирусной инфекции, развивающейся у пациентов с ИВРЗ. Упреждающая терапия ингибитором ИЛ-6 левилимабом обеспечивает торможение системного воспаления и эффективно купи-

рует синдром цитокинового шторма, снижая риск полиорганной недостаточности и летального исхода у пациентов ревматологического профиля.

Список литературы / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection. Temporary methodical recommendations. Version 10 (08.02.2021). (In Russ.; abstr. in Engl.)
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 9 (26.10.2020). Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection. Temporary methodical recommendations. Version 9 (26.10.2021). (In Russ.; abstr. in Engl.)
3. Б. С. Белов, А. М. Лиля COVID-19 и ревматология: год спустя. Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (1): 31–36. B. S. Belov, A. M. Leela COVID-19 and Rheumatology: One Year Later. Scientific and practical rheumatology. 2021; 59 (1): 31–36.
4. Российские клинические рекомендации «Ревматология», под редакцией академика РАН Е. Л. Насонова. 2020. Russian clinical guidelines «Rheumatology», edited by Academician E. L. Nasonov. 2020.
5. А. Л. Верткин Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (2): 74–79. A. L. Vertkin. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov. Moscow, Russia Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14 (2): 74–79.
6. Е. Л. Насонов, А. В. Гордеев, Е. А. Галущко Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив 2015; (5): 4–9. E. L. Nasonov, A. V. Gordeev, E. A. Galushko. Rheumatic diseases and multimorbidity. Therapeutic archive 2015; (5): 4–9.
7. Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите – новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 122–128. T. V. Popkova, D. S. Novikova, E. L. Nasonov. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (2): 122–128.
8. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>
9. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. URL: www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html.
10. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005). Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Published January 30, 2020.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Илсир® (левилимаб) ЛП-006244 от 22.12.2020 [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&f=Instructions for medical use of the drug Ilsira® \(Levilimab\) LP-006244 dated 22.12.2020](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&f=Instructions%20for%20medical%20use%20of%20the%20drug%20Ilsira%20(Levilimab)%20LP-006244%20dated%2022.12.2020) https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&f=
12. ПК И № 176 (22.04.2020) [https://grls.rosminzdrav.ru/CIPPermissionMini.aspx?CIPermGUID=6ca5d253-9fd0-4b84-832a-b6470f563874&CIPermGUID=9DDD0EEC-7562-4CE3-8616-3D2F](https://grls.rosminzdrav.ru/CIPPermissionMini.aspx?CIPermGUID=6ca5d253-9fd0-4b84-832a-b6470f563874&CIPermGUID=9DDD0EEC-7562-4CE3-8616-3D2F6646A341RCTNo.176(04/22/2020))

Статья поступила / Received 17.05.21
Получена после рецензирования / Revised 28.05.21
Принята к публикации / Accepted 29.05.21

Сведения об авторах

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-8837-3674

Звоноренко Максим Сергеевич, аспирант кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-5335-9151

Емельянова Анна Львовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры¹.
ORCID: 0000-0003-2090-0973

Лекарева Ирина Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-3061-1254

Кострюкова Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-2952-6079

Шербинина Елена Викторовна, гл. врач². ORCID: 0000-0001-8703-1624

Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹.
ORCID: 0000-0002-7588-8089

¹Кафедра факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград
²ГУЗ «Клиническая больница № 4», Волгоград

Автор для переписки: Бабеева Аида Руфатовна. E-mail: arbabaeva@list.ru

About authors

Kalina Elena V., PhD Med, associated professor at Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-8837-3674

Zvonorenko Maxim S., postgraduate student of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-5335-9151

Emelyanova Anna L., PhD, associated professor of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0003-2090-0973

Lekareva Irina V., PhD, associated professor of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-3061-1254

Koshtyukova Irina V., PhD, associated professor of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-2952-6079

Shcherbinina Elena V., head of Hospital². ORCID: 0000-0001-8703-1624

Babaeva Aida R., PhD Med, professor, head of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-7588-8089

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Clinical Hospital No. 4, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabaeva@list.ru

For citation: Kalina E.V., Zvonorenko M.S., Emelyanova A.L., Lekareva I.V., Kostyukova I.V., Scherbinina E.V., Babaeva A.R. Rheumatic diseases and coronavirus infection: levilimab use experience. Medical alphabet. 2021; (16): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-7-12>

