

# Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного Covid-19

Клинические наблюдения

Н.Ф. Фролова<sup>1</sup>, Н.А. Томилина<sup>1,2</sup>, О.Н. Котенко<sup>1</sup>, О.Л. Подкорытова<sup>1</sup>, Р.Т. Исхаков<sup>1</sup>,  
С.С. Усатюк<sup>1</sup>, З.Ю. Мутвина<sup>1</sup>, Г.В. Волгина<sup>2</sup>, Г.В. Малышев<sup>1</sup>, В.В. Паршин<sup>1</sup>, М.А. Лысенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы»,  
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова МЗ РФ», 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, корпус 1

## Eculizumab in treatment of ANCA-associated vasculitis complicated with Covid-19

Clinical observations

Nadiya F. Frolova<sup>1</sup>, Natalia A. Tomilina<sup>1,2</sup>, Oleg N. Kotenko<sup>1</sup>, Olga L. Podkorytova<sup>1</sup>, Rustam T. Ishakov<sup>1</sup>,  
Sergey S. Usatyuk<sup>1</sup>, Zinaida Yu. Mutovina<sup>1</sup>, Galina V. Volgina<sup>2</sup>, Grigory V. Malyshev<sup>1</sup>, Vassily V. Parshin<sup>1</sup>,  
Mar'yana A. Lysenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,  
20 Delegatskaya Str., bld. 1, 127473, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** АНЦА-ассоциированный васкулит, комплемент, альтернативный путь комплемента, анафилатоксин C5a, COVID-19, пневмония, экулизумаб

### Резюме

Васкулит, ассоциированный с действием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) представляет собой аутоиммунное системное тяжелое, часто угрожающее жизни заболевание, которое характеризуется некротизирующим воспалением сосудов малого калибра. В 75-90% случаев при АНЦА-ассоциированном васкулите (ААВ) развивается быстро прогрессирующий пауци-иммунный некротизирующий полудунный гломерулонефрит. Несмотря на современную терапию высокими дозами глюкокортикоидов и циклофосфамидом или ритуксимабом риск смерти больных на первом году болезни повышен в 9 раз по сравнению со здоровыми лицами, что связано с инфекциями и активностью васкулита. В последние годы появились новые данные, которые позволяют полагать, что активация системы комплемента, и в частности, альтернативного пути комплемента, играет важную роль в патогенезе ААВ. Полагают, что нейтрофилы, праймированные инфекцией или провоспалительными цитокинами, высвобождают пропердин, который активирует альтернативный каскад комплемента с расщеплением C5 на C5a и C5b. Анафилатоксин C5a связывается с рецепторами на поверхности нейтрофилов, усиливая их праймирование и активацию и таким образом содействуя воспалению. В рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирована эффективность селективного ингибитора C5a-рецептора авакопана при лечении ААВ. Однако в настоящее время авакопан недоступен в повседневной клинической практике. С другой стороны, в литературе имеются сообщения об успешном применении при тяжелом течении ААВ препарата моноклональных антител к C5 – экулизумаба.

В настоящем сообщении мы представляем 4 клинических случая ААВ, осложнившегося COVID-19, когда общепринятая терапия циклофосфамидом не могла быть применена в связи особенно высоким

Адрес для переписки: Проф. Томилина Наталья Аркадьевна, Фролова Надия Фяатовна  
e-mail: natomilina@yandex.ru, nadiya.frolova@yandex.ru

Corresponding author: Prof. Natalia A. Tomilina, dr. Nadia F. Frolova  
e-mail: natomilina@yandex.ru, nadiya.frolova@yandex.ru

риском тяжелых инфекционных осложнений, и по решению консилиума и специальной врачебной комиссии было предпринято введение экулизумаба вне существующего стандарта (off-label). Принимая такое решение, мы исходили из данных, согласно которым активация комплемента и специально C5a участвуют в развитии острого заболевания легких, индуцированного патогенными вирусами. Более того, в литературе имеются сообщения об успешном применении экулизумаба при тяжелом течении COVID-19. Таким образом мы стремились применить подход, направленный одновременно на патогенетические механизмы как ААВ, так и вирусного поражения легких.

### *Abstract*

Vasculitis associated with the antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) is an autoimmune systemic severe, often life-threatening, disease characterized by necrotizing inflammation of small vessels. In 75-90% of cases of ANCA-associated vasculitis (AAV), a rapidly progressive pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis develops. Despite current treatment with high-dose glucocorticoids and either cyclophosphamide or rituximab, patients have a nine-fold increased mortality risk during the first year of disease compared with healthy subjects. This high mortality is attributed mainly to infections and vasculitis activity. Recent data suggest that the activation of the complement system, and in particular the alternative complement pathway, plays a significant role in the pathogenesis of AAV. It has been suggested that neutrophils primed by infection or pro-inflammatory cytokines release properdin, which activates an alternative complement cascade with cleavage of C5 into C5a and C5b. Anaphylatoxin C5a binds to receptors on the surface of neutrophils, enhancing their priming and activation and thus contributing to the inflammation. The randomized clinical trial showed that the selective C5a-receptor inhibitor avakopan was effective in the treatment of AAV. However, avacopan is currently not available in the everyday clinical practice. On the other hand, reports showing successful usage of monoclonal antibody against C5 eculizumab in severe AAV had been published.

Here we present four cases of AAV complicated by COVID-19, for which conventional therapy with cyclophosphamide could not be applied due to the particularly high risk of serious infectious complications, and eculizumab was used off-label by decision of the medical council and special commission. Taking this decision, we took into account data demonstrating the role of complement activation and, in particular, C5a in the pathogenesis of acute lung disease, induced by pathogenic viruses. Moreover, the successful usage of eculizumab in severe COVID-19 was reported recently. Thus, we sought to apply an approach aimed simultaneously at the pathogenetic mechanisms of both AAV and viral lung damage.

*Key words:* ANCA-associated vasculitis, complement, alternative complement pathway, anaphylatoxin C5a, COVID-19, pneumonia, eculizumab

### **Введение**

Васкулит, ассоциированный с действием анти-нейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА) к миелопероксидазе (МПО) и протеиназе 3 (ПР-3) представляет собой тяжелое и часто угрожающее жизни системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется некротизирующим воспалением сосудов малого калибра [1, 2]. Поражение почек развивается при АНЦА-ассоциированном васкулите (ААВ) в 75-90% случаев и проявляется клинически быстро прогрессирующим гломеруло-нефритом (БПГН) [3, 4], а гистопатологически – мало-иммунным некротизирующим полунным гломеруло-нефритом (ГН), при котором депозиты иммуноглобулинов и комплемента в клубочках отсутствуют или (реже) выявляются лишь в минимальных количествах [5, 6].

Даже в условиях современной терапии ААВ имеет рецидивирующее течение и в целом отличается серьезным прогнозом. Несмотря на применение, согласно действующим рекомендациям, комбинации высоких доз кортикостероидов с ци-

клофосфаном или ритуксимабом, а в ряде случаев и плазмафереза, риск смерти пациентов в течение первого года болезни девятикратно превышает таковой по сравнению с здоровыми лицами, и связан как с активностью васкулита, так и с инфекционными осложнениями [7]. При этом важно отметить, что не собственно заболевание, а именно его иммуносупрессивная терапия, ответственная за развитие инфекционных осложнений, обуславливает немалую часть указанного высокого риска смерти [8]. Кроме того, несмотря на активную иммуносупрессивную терапию, у 15-38% пациентов в течение 5 лет болезни развивается терминальная хроническая почечная недостаточность (тХПН) [9-13].

Представления о патогенезе ААВ и свойственного ему ГН за последние годы претерпели значительные изменения. В частности, к настоящему времени получены убедительные данные о важной роли активации системы комплемента в механизме развития этого заболевания. До недавнего времени вопрос о роли комплемента в патогенезе ААВ не был предметом специального изучения в связи с пауци-иммунной природой этого заболевания, отсутствием,

в большинстве случаев некротизирующего ГН, депозитов комплемента в клубочках, а также с редкостью выявления гипокомплементемии у пациентов с ААВ [14]. Однако в последние годы этот вопрос пересмотрен в связи с появлением данных о несомненной патогенетической роли комплемента, и специально его альтернативного пути, при ААВ.

Первые доказательства участия комплемента в патогенезе ААВ были получены экспериментально, на модели пауци-иммунного некротизирующего полулунного гломерулонефрита у мышей. Было показано, что введение мышам яда кобры, вызывающего истощение комплемента, предупреждает развитие воспалительного процесса в почках и образование полулуний [15]. Выяснилось также, что полулунный ГН не возникает у мышей, нокаутированных по C5 и фактору В альтернативного пути комплемента (АПК), однако развивается у животных, нокаутированных по C4 компоненту классического пути. Эти данные позволили заключить, что активация АПК, в частности – C5 и терминального каскада комплемента играют важную роль в патогенезе ААВ. В подтверждение этой гипотезы было показано, что супернатант из нейтрофилов человека, стимулированных антителами к МПО или ПР-3, активирует систему комплемента нормальной сыворотки человека по альтернативному пути за счет высвобождения нейтрофилами ряда комплемент-активирующих продуктов, что в конечном итоге опосредует тяжелое некротизирующее воспаление [15].

В других экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что предварительное введение мышам моноклональных антител, блокирующих C5, предотвращает развитие некротизирующего ГН, а в ситуации уже состоявшегося заболевания моноклональные антитела останавливают его развитие [16]. Далее на модели АНЦА-индуцированного ГН у мышей выяснилось, что поражение почек не развивается в отсутствие C5a-рецептора (C5R), что позволило предполагать роль последнего в развитии воспалительного процесса в почках [17, 18].

Возможная роль системы комплемента в патогенезе ААВ нашла подтверждение и в ряде клинических исследований. Так, продукты активации АПК были обнаружены при иммунофлюоресцентном или иммуногистохимическом исследовании в нефробиптатах пациентов с ААВ, хотя интенсивность их окрашивания по яркости и уступала наблюдаемой при других вариантах ГН [19]. V. Scaglioni и соавт. выявили отложение в клубочках иммуноглобулина G (IgG) и комплемента в 26,4% нефробиптатов больных с ААВ, причем авторы отметили связь между этим признаком и уровнем протеинурии [20]. В другом исследовании депозиты компонентов комплемента были выявлены при иммунофлюоресценции в 78 из 187 (41,7%) биоптатов почек больных с АНЦА-ассоциированным некротизирующим

полулунным ГН. При этом между депозицией C3d и пропердина, с одной стороны, и числом клубочков с полулуниями, с другой стороны, наблюдалась положительная связь [21].

Признаками активации системы комплемента у больных ААВ являются также повышение уровня продуктов АПК в моче и присутствие фрагментов активации комплемента в сыворотке крови [22, 23]. Наконец, опубликованы данные, согласно которым гипокомплементемия является значимым фактором риска тяжелого повреждения почек и плохого прогноза этой болезни [24–26].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные не оставляют сомнения в том, что активация системы комплемента, и в частности, его альтернативного пути, играет весьма важную роль в патогенезе ААВ. Полагают, что нейтрофилы, праймированные инфекцией или воздействием провоспалительных цитокинов, высвобождают пропердин, который участвует в активации АПК. В процессе активации каскада комплемента образуется C5b (дальнейшие превращения которого приводят к образованию поздних компонентов C6–9 и формированию мембрано-атакующего комплекса) и C5a – анафилатоксин, который связывается с рецепторами к C5a, экспрессируемыми на поверхности нейтрофилов и других клеток, и играющий наиболее значимую роль в патогенезе ААВ. При этом заслуживает внимания тот факт, что нейтрофилы экспрессируют два разных типа рецепторов к C5a. Один из них – C5L2, является ингибиторным рецептором, и его связывание с C5a приводит к подавлению активации нейтрофилов. Другой C5a рецептор – CD88, напротив, активирует нейтрофилы. При связывании C5a с CD88 активированные нейтрофилы высвобождают пропердин, усиливающий активацию АПК, что, в свою очередь, приводит к дальнейшей выработке C5a и еще большей активации нейтрофилов, формируя своеобразный замкнутый круг. Постоянная активация нейтрофилов сопровождается экспрессией МПО и ПР-3 на их поверхности с последующим взаимодействием этих мишеней с аутоантителами, что в конечном счете лежит в основе прогрессирования заболевания [17, 27].

Представление о роли активации АПК и, специально, анафилатоксина C5a в патогенезе ААВ послужило отправной точкой для разработки новых подходов к лечению этого заболевания. С этой целью проведено рандомизированное исследование, в котором был применен антагонист рецептора C5a авакопан [28]. В исследование были включены 67 пациентов с впервые выявленным или рецидивирующим ААВ, из которых 23 составили контрольную группу и получали плацебо и преднизолон в дозе 60 мг в сутки. Остальные 44 пациента составили 2 группы (по 22 человека в каждой), получавшие авакопан в дозе 30 мг два раза в сутки, причем в одной группе пациенты получали также предни-

золон в дозе 30 мг в стуки, а в другой преднизолон не назначался. Пациенты всех трех групп получали также циклофосфамид или ритуксимаб. Эффект терапии оценивался через 12 недель, положительный результат был достигнут у 70% больных контрольной группы, у 86,4% – в группе пациентов, получавших авакопан и преднизолон, и у 81% – в группе получавших авакопан без преднизолона. Частота побочных эффектов во всех трех группах была сопоставимой. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о возможности отказаться от высоких доз кортикостероидов при лечении ААВ при применении авакопана. Однако, к сожалению, в настоящее время авакопан все еще не доступен в широкой клинической практике. В последнее время в литературе появились также отдельные сообщения об успешном применении при тяжелом течении ААВ препарата экулизумаб, представляющего собой моноклональные антитела к С5 [20, 30].

В нашей практике мы столкнулись с ситуацией, когда в условиях пандемии COVID-19 пациенты с тяжелым ААВ, требовавшим безотлагательного лечения, оказались инфицированы. В этих обстоятельствах полноценная иммуносупрессивная терапия была сопряжена с особенно высоким риском развития тяжелых инфекционных осложнений, и по решению консилиума и специальной врачебной комиссии было предпринято лечение экулизумабом вне существующего стандарта (off-label) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Решение подкреплялось и появившимися в литературе данными об успешном применении экулизумаба при тяжелом течении COVID-19 [31].

В настоящем сообщении мы представляем 4 клинических наблюдения пациентов с системным АНЦА-васкулитом и COVID-19.

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка 72 лет госпитализирована в ОРИТ нашего стационара 07.05.2020.

Более 10 лет пациентка страдала артериальной гипертензией с максимальным повышением АД до 190/100 мм рт.ст., постоянно принимала блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Около 5 лет назад был выявлен сахарный диабет 2 типа, постоянно принимала таблетированные сахароснижающие препараты.

Ухудшение самочувствия с февраля 2020 г., когда появились боли в коленных суставах. С апреля 2020 г. присоединились субфебрилитет, одышка, слабость и снижение аппетита. 07.05.2020 г. возник кратковременный эпизод потери сознания, однократная рвота, в связи с чем пациентка была экстренно госпитализирована.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на слабость, одышку. Кожа и видимые слизистые бледные. Отеков нет. ЧДД 22-24 в 1 мин, над лег-

кими с обеих сторон выслушивается крепитация. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 84 удара в 1 мин, АД 160/100 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Диурез 200 мл/сутки.

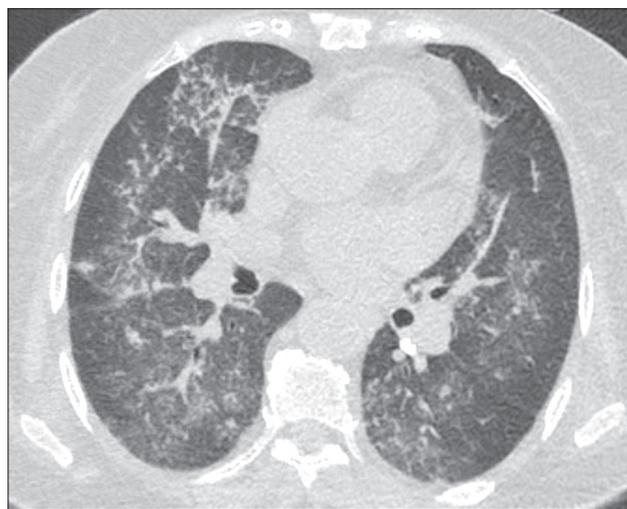
По данным лабораторного обследования обращали на себя внимание анемия (Hb 45 г/л) и лейкоцитоз ( $21,0 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 20%) при нормальном числе тромбоцитов ( $275 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение креатинина крови (918 мкмоль/л), мочевины (55,7 ммоль/л) и СРБ (89 мг/л). Общий белок составлял 61 г/л, альбумин 32 г/л, ЛДГ 358 Ед/л, фибриноген 5,83 г/л, IgG 566 мг/дл. В общем анализе мочи белок 2,0 г/л, эритроциты 398 кл/мкл.

В связи с тяжелой анемией для исключения желудочно-кишечного кровотечения выполнена ЭГДС, на слизистой желудка обнаружены единичные эрозии до 0,2 см, покрытые фибрином и гематином. По данным УЗИ почки длиной до 113 мм, с толщиной паренхимы до 15 мм и четкой дифференциацией слоев. При ЭхоКГ гипертрофии миокарда не выявлено, ФВ 63%, признаки легочной гипертензии (СДЛА 50 мм рт.ст.). МСКТ головного мозга – без существенных особенностей, МСКТ височной кости – левый сосцевидный отросток склеротического типа, некоторые ячейки безвоздушны, заполнены субстратом.

Тест ПЦР COVID-19 положительный. При МСКТ органов грудной клетки (ОГК) – признаки двустороннего полисегментарного бронхиолита с бронхопневмонией, соответствующие тяжести поражения легких 3-4 ст. (Рис. 1).

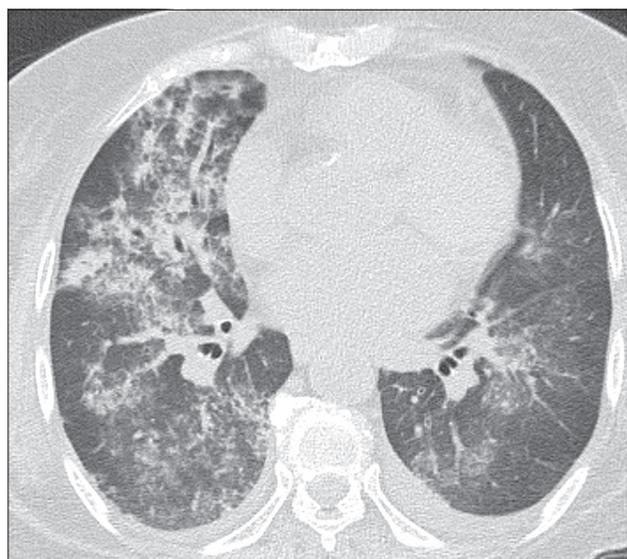
С учетом данных анамнеза и результатов обследования заподозрен системный ААВ (дебют заболевания 3-месячной давности) с БПН и присоединением COVID-19, что подтверждено дополнительными лабораторными данными – высокий титр антител к МПО (98,6 Ед/мл), повышение ИЛ-6 (160 пг/мл). От выполнения пункционной биопсии почки было решено воздержаться в связи с тяжестью состояния больной.

Анемия тяжелой степени потребовала проведения гемотрансфузии (без осложнений). В связи с высоким уровнем СРБ и лейкоцитозом начата антибактериальная терапия азитромицином и амоксициллином сульбактамом. Назначены гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сутки и барицитиниб в дозе 4 мг/сутки (с учетом функции почек). 08.05.2020 г. установлен центральный венозный катетер (ЦВК), начаты процедуры гемодиализа (ГД). С 10.05.2020 г. начата кортикостероидная (КС) терапия, включавшая пульсовое внутривенное введение метилпреднизолона (МП) по 500 мг №3 с последующим назначением преднизолона (ПЗ) внутрь в дозе 30 мг/сутки, дополненная введением иммуноглобулина человеческого неспецифического в суммарной дозе 5 г; от введения циклофосфамида (ЦФ) или ритуксимаба (Ртх) решено отказаться в связи



**Рис. 1.** Наблюдение 1. МСКТ органов грудной клетки: КТ-признаки больше соответствуют двустороннему полисегментарному бронхиолиту с бронхопневмонией.

**Fig. 1.** Case 1. Chest MSCT: CT features are more consistent with bilateral polysegmental bronchiolitis with bronchopneumonia.



**Рис. 2.** Наблюдение 1. МСКТ органов грудной клетки: умеренная отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием за счет уплотнения некоторых зон в распространенных инфильтратах 3-4 ст. (с относительным увеличением консолидированного компонента), появление небольшого гидроторакса.

**Fig. 2.** Case 1. Chest MSCT: moderate worsening in comparison with the previous CT – compaction of some areas in the prominent infiltrates 3-4 stages severity (with a relative increase in the consolidated component), plus mild hydrothorax.

с высоким риском нарастания тяжести течения COVID-19.

На фоне проведенного лечения состояние пациентки несколько улучшилось. К 13.05.2020 г. увеличился диурез, уровень креатинина сыворотки крови в условиях интермиттирующего ГД составлял 275 мкмоль/л, уровень СРБ снизился до 22 мг/л, Нб повысился до 92 г/л. При МСКТ ОГК отмечена не-

которая положительная динамика в виде уменьшения плотности «матового стекла». Однако спустя 2 дня, 15.05.2020 г., состояние вновь ухудшилось: появилась высокая лихорадка, уровень СРБ вновь возрос до 134 мг/л. При повторной МСКТ ОГК констатирована отрицательная динамика за счет уплотнения некоторых зон в инфильтратах, распространенных до 3-4 ст. (в них относительное увеличение консолидированного компонента), стал определяться небольшой гидроторакс (Рис. 2). Прогрессирования ДН не отмечалось, сатурация на O<sub>2</sub> на фоне инсуффляции кислорода 92-94%.

В связи с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии проведена смена антибактериальных препаратов на пиперацillin+тазобактам и левофлоксацин. В связи с усугублением легочного процесса по данным МСКТ и при невозможности достоверно судить о преобладании того или иного патологического процесса – пневмонита в рамках ААВ либо COVID-обусловленной пневмонии, врачебной комиссией было принято решение о назначении экулизумаба в дозе 900 мг один раз в неделю. Препарат был введен 15.05.2020 г., состояние пациентки оставалось стабильно тяжелым в течение 3 суток, однако 18.05.2020 г. во время проведения очередного сеанса ГД наступила внезапная остановка сердца. Констатирована смерть.

При аутопсии подтвержден диагноз сочетанного заболевания: системного АНЦА-ассоциированного васкулита с поражением легких и почек и новой коронавирусной инфекции, COVID-19 позитивной (ПЦР COVID-19 по аутопсийному материалу). Поражение почек характеризовалось экстракапиллярным малоиммунным гломерулонефритом с формированием 80% преимущественно фиброзно-клеточных полулуний в сочетании с острым канальцевым некрозом. Поражение легких проявилось двусторонней вирусно-бактериальной пневмонией, респираторным дистресс-синдромом.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка 29 лет, госпитализирована в ОРИТ нашего стационара 06.05.2020 г. переводом из другого лечебного учреждения.

До 2020 г. считала себя здоровой, в феврале 2020 г. впервые появились геморрагические высыпания на коже обеих голеней, которые в дальнейшем регрессировали. В конце апреля появились боли в суставах кистей и стоп, миалгии, выраженная слабость. Принимала НПВС без заметного эффекта. 15.04.2020 г. появились лихорадка до 39°C, кашель с выделением мокроты с прожилками крови, насморк, боли в горле. Лихорадка сохранялась, несмотря на прием НПВС, азитромицина и амоксициклава. С 04.05.2020 г. отметила резкое уменьшение количества мочи, в связи с чем экстренно госпитализирована в ОРИТ одного из стационаров г. Москвы. При

обследовании выявлены протеинурия (0,43 г/л), эритроцитурия (239 кл./мкл), анемия (Hb 68 г/л), лейкоцитоз ( $36,9 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз ( $532,0 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение креатинина крови (1122-1600 мкмоль/л) и СРБ (195 мг/л), гипоальбуминемия (20,3 г/л), гиперкалиемия (6,0 ммоль/л) и гипонатриемия (120 ммоль/л).

При МСКТ ОГК выявлены инфильтративные изменения в легких, более выраженные справа, средне-тяжелой (2 ст.) степени (Рис. 3). Тест ПЦР COVID-19 отрицательный. Переведена в наш стационар в связи с впервые выявленной почечной недостаточностью и двухсторонней пневмонией, которые трактовались как острое повреждение почек на фоне COVID-19.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на слабость, боли в кистях рук, кашель с мокротой с прожилками крови. Кожа и видимые слизистые бледные. Отеки кистей рук, голеней, стоп, пастозность передней брюшной стенки. Положение пассивное. ЧДД 22 в 1 мин, над нижними отделами справа выслушивается крепитация. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 92 удара в 1 мин, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез 300 мл/сутки.

При обследовании выявлена тяжелая анемия (Hb 60 г/л), выполнена ЭГДС – данных за желудочно-кишечное кровотечение не получено. При ЭхоКГ грубой патологии миокарда и клапанного аппарата сердца не найдено. По данным УЗИ почки длиной 125 мм правая и 120 мм левая, с толщиной паренхимы до 17 мм и четкой дифференциацией слоев.

Назначена антибактериальная терапия пиперациллином/тазобактамом в сочетании с ко-тримоксазолом, однократно выполнена гемотрансфузия без осложнений, установлен ЦВК, начаты процедуры ГД.

С учетом данных анамнеза и результатов обследования заподозрен системный ААВ (дебют заболевания 3-месячной давности) с БПГН. Это предположение подтвердилось результатами дополнительного исследования, при котором выявлено повышение уровня антител к ПР-3 до пяти норм (101 Ед/мл) и снижение уровня С3 до 72 мг/дл, что, как обсуждалось выше, при ААВ является неблагоприятным прогностическим признаком. В то же время с учетом эпидемиологической обстановки тяжесть легочного поражения не позволяла полностью исключить пневмонию при COVID-19, хотя тест ПЦР COVID-19 и был отрицательным. Все же более вероятным представлялся диагноз ААВ с пневмонитом и БПГН. В связи с этим была начата КС-терапия, которая включала пульсовое введение МП (суммарно 2500 мг) с последующим назначением ПЗ внутрь в дозе 30 мг/сутки, и проведены пять сеансов плазмообмена с объемом замещения 2,5 л свежезамороженной плазмы в сочетании с введением им-

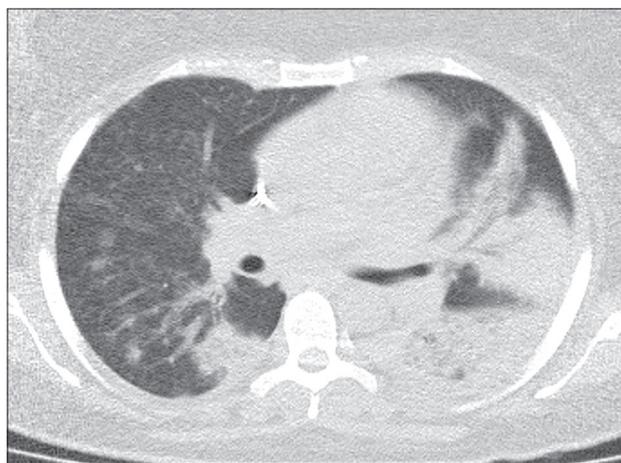
муноглобулина человеческого неспецифического в суммарной дозе 40 г (0,6 г/кг). От введения ЦФ, принимая во внимание подозрение на COVID-19, решено воздержаться. Назначен гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сутки с учетом почечной функции.

На фоне проводимой терапии общее состояние улучшилось, диурез увеличился до 1800 мл/сутки, нормализовалась температура тела, регрессировал суставной синдром, уменьшился лейкоцитоз, уровень СРБ снизился до 36 мг/л. Однако спустя 6 дней лихорадка рецидивировала, чему сопутствовали повторный рост лейкоцитоза и уровня СРБ, а также развитие тромбоцитопении и повышение уровней прокальцитонина и Д-димера (5,5 нг/мл). Тест ПЦР COVID-19 от 14.05.2020 положительный,



**Рис. 3.** Наблюдение 2. МСКТ органов грудной клетки: признаки полисегментарной мелкоочаговой инфильтрации, более выраженные в правом легком, и множественные очаговые образования легких среднетяжелой (2 ст.) степени тяжести.

Fig. 3. Case 2. Chest MSCT: features of multisegmental small focal infiltration, more pronounced in the right lung, and multiple focal changes of moderate severity (2 stage).



**Рис. 4.** Наблюдение 2. МСКТ органов грудной клетки: признаки вирусно-бактериальной инфекции среднетяжелой степени тяжести (3 стадия) с высокой вероятностью COVID-19.

Fig. 4. Case 2. Chest MSCT: features of viral-bacterial infection of moderate severity (stage 3) with a high probability of COVID-19.

что позволило подтвердить ранее заподозренный диагноз наслоения вирусной инфекции на ААВ. При МСКТ ОГК выявлены признаки вирусно-бактериальной пневмонии средней (3 ст.) КТ-степени тяжести (Рис. 4).

Учитывая сочетание COVID-19 с высокой активностью ААВ, решением консилиума и врачебной комиссии был назначен экулизумаб в дозе 900 мг еженедельно. К этому времени отмечено нарастание дыхательной недостаточности со снижением насыщения крови кислородом, что потребовало интубации и проведения продленной ИВЛ. На 5-е сутки ИВЛ отмечен рост СРБ до 360 мг/л, при исследовании БАЛ выявлен рост *Acinetobacter Baumanni*, в связи с чем произведена смена режима антибактериальной терапии: назначены цефоперазон сульбактам в дозе 6 г/сутки и полимиксин В, увеличена доза ко-тримоксазола, добавлен амфотерицин В. Экулизумаб введен всего трижды с 7-дневными интервалами. На этом фоне состояние пациентки постепенно стабилизировалось, переведена на вспомогательное дыхание. Уровень антител к ПР-3 снизился до 10,3 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл), однако, несмотря на увеличение диуреза, сохранялась потребность в диализе, в связи с чем установлен тунелированный ЦВК, продолжено лечение программным ГД (ПГД).

Выписана в относительно удовлетворительном состоянии для продолжения ПГД амбулаторно, с рекомендациями приема преднизолона в дозе 20 мг в сутки. Через месяц амбулаторного лечения, во время сеанса ГД, на высоте АД развился обширный геморрагический инсульт, что привело к гибели пациентки.

### Клиническое наблюдение 3

Пациентка 65 лет госпитализирована в нефрологическое отделение нашего стационара 01.05.2020 г. Получает лечение ПГД в течение 16 лет.

В возрасте 26 лет во время беременности выявлялась протеинурия (подробности уточнить не удалось); роды в срок, без осложнений, в дальнейшем к врачам не обращалась. В 2004 г. при случайном обследовании выявлены протеинурия, микрогематурия и повышение уровня креатинина крови до 322 мкмоль/л. В 2005 г. констатирована тХПН, начато лечение ПГД, через год выявлено инфицирование вирусом гепатита С. В 2018 г. проведена терапия препаратами прямого противовирусного действия, достигнут устойчивый вирусологический ответ. Тогда же появились боли в суставах, высыпания на коже голеней, субфебрилитет. Подозревался HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит, однако при серологическом исследовании уровень С3 и С4 в норме (112 мг/дл и 47 мг/дл, соответственно), криоглобулины не обнаружены, РФ 12 ЕД/мл, но выявлено повышение титра антител к МПО до 4 норм. Принимая

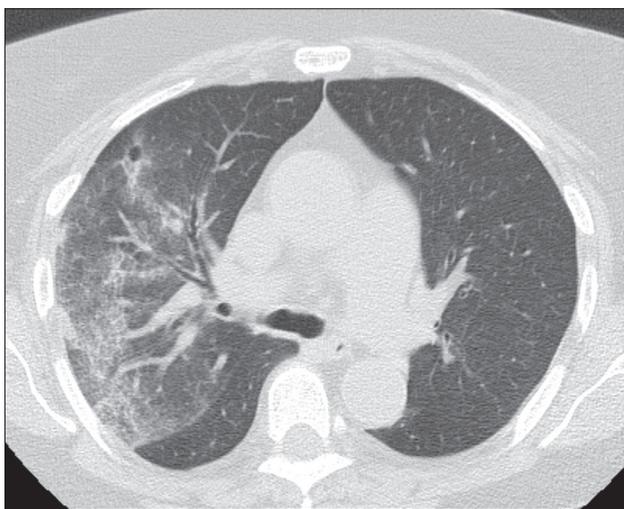
во внимание так и оставшуюся неясной причину тХПН, был заподозрен ААВ длительного течения (по началу ограниченно-почечный) с рецидивом с экстраренальными проявлениями умеренной активности. Введен однократно Ртх в дозе 500 мг и назначен ПЗ в дозе 10 мг/сутки, что привело к регрессу симптомов и позволило косвенно подтвердить диагноз ААВ. В дальнейшем доза ПЗ была снижена до 2,5 мг/сутки в рамках поддерживающей терапии.

Ухудшение состояния с 01.05.2020, когда появились лихорадка до 39,3°C, кашель с эпизодами кровохарканья, нарастающая одышка. В связи с необходимостью продолжения ПГД в тот же день экстренно госпитализирована в наш стационар.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на одышку. Температура тела 38,5°C, кровохарканье. В легких дыхание над всем точками аускультации жесткое, хрипы не выслушиваются, ЧДД 30 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 88 ударов в 1 мин, АД 90/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Анурия.

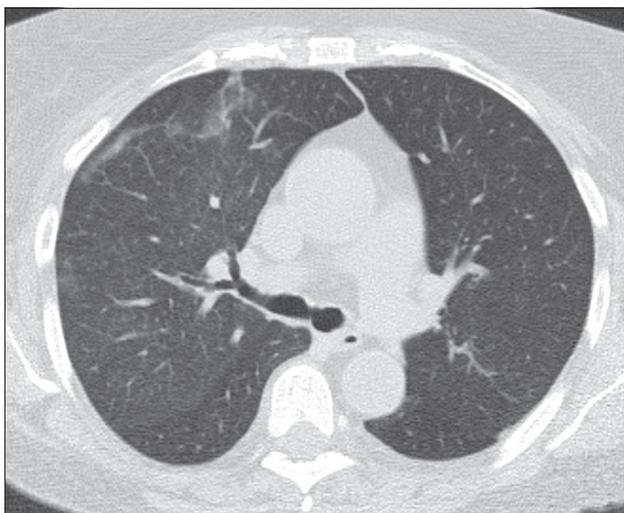
При лабораторном обследовании выявлены анемия (Hb 91 г/л), лейкопения ( $2,1 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфопения (700 кл/мкл), тромбоцитопения ( $105,0 \times 10^9/\text{л}$ ), ускорение СОЭ (50 мм/ч). Фибриноген составлял 6,28 г/л, IgG 832 мг/дл, общий белок 59 г/л, альбумин 30,0 г/л, СРБ 25 мг/л, Д-димер 1,35 нг/мл, ферритин 303 мкг/л, АДГ 246 ЕД/л, антитела к МПО в норме (12,0 Ед/мл), ИЛ-6 80 пг/мл. По данным МСКТ ОГК и органов брюшной полости (ОБП) – картина вирусного поражения легких 2 ст. с высокой вероятностью COVID-19, дифференциальный диагноз с альвеолярным кровотечением в стадии резорбции, булла в левом легком, атеросклероз аорты, лимфаденопатия, конкременты и кисты в почках (Рис. 5). Положительный тест ПЦР COVID-19.

С учетом анамнеза имелись основания предполагать, что пациентка длительно страдала ААВ. При этом, несмотря на отсутствие серологических признаков активности, имеющееся кровохарканье не позволяло исключить очередной рецидив ААВ с поражением легких. Одновременно клинико-лабораторные данные свидетельствовали в пользу присоединения к основному заболеванию COVID-19. Учитывая кровохарканье, клинико-рентгенологические признаки тяжелого поражения легких и длительность поддерживающей КС-терапии, принято решение о проведении плазмообмена с последующим введением 600 мг экулизумаба и назначением антибактериальной терапии. На фоне проведенного лечения улучшилось общее состояние, исчезла одышка, прекратилось кровохарканье. Уровень СРБ снизился до 2,3 мг/л, Hb повысился до 112 г/л, число лейкоцитов достигло  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , а лимфоцитов – 1100 кл/мкл, СОЭ снизилась



**Рис. 5.** Наблюдение 3. МСКТ органов грудной клетки: признаки вирусной пневмонии, умеренной (2 стадия) степени тяжести с высокой вероятностью COVID-19. Наличие буллы в левом легком.

**Fig. 5.** Case 3. Chest MSCT: features of viral pneumonia moderate severity (stage 2) with a high probability of COVID-19. Single bulla in the left lung.



**Рис. 6.** Наблюдение 3. МСКТ органов грудной клетки: существенно уменьшилась зона инфильтрации как в объёме, так и по плотности.

**Fig. 6.** Case 3. Chest MSCT: the infiltration zone has decreased significantly both in volume and in density.

до 25 мм/ч. При повторной МСКТ ОГК отмечено существенное уменьшение зоны инфильтрации как по объёму, так и по плотности (Рис. 6). Тест ПЦР COVID-19 от 12.05.2020 и 15.05.2020 – отрицательный.

Выписана для продолжения лечения ГД в обсервационном стационаре в течение 14 дней с рекомендацией приема преднизолона в дозе 10 мг/сутки с постепенным снижением по 2,5 мг в месяц до 5 мг/сутки. Контроль уровня антител к МПО и числа CD19+ лимфоцитов.

#### Клиническое наблюдение 4

Пациент 78 лет госпитализирован в наш стационар переводом из другого лечебного учреждения 26.06.2020 г.

До 2013 г. регулярно проходил медицинские осмотры, о патологии в анализах мочи, повышении АД не сообщалось. С 2013 г. выявлена артериальная гипертензия с повышением АД максимально до 160/100 мм рт.ст., постоянно принимал блокаторы рецепторов ангиотензина II с эффектом. В 2015 г. при очередном обследовании выявлен очаг в нижней доле левого лёгкого, диагностирован рак легкого, выполнена лобэктомия, химиотерапия и лучевая терапия не проводились. Через 3 месяца после оперативного вмешательства появились похолодание кистей рук и боли в суставах, эпизоды субфебрилитета, консультирован ревматологом, после короткого курса НПВС суставной синдром купировался. Регулярно наблюдался онкологом, проводилась ПЭТ-КТ (последний раз в феврале 2020 г.), признаков прогрессирования онкопроцесса не выявлялось. В феврале 2020 г. выявлена легкая анемия (Hb 118 г/л), биохимический анализ крови без патологии. С середины апреля 2020 г. возобновились боли в суставах, похолодание кистей рук, боли и онемение 2-4 пальцев правой руки, на кончиках пальцев появились мелкоочаговые геморрагические высыпания, сливающиеся между собой с образованием некрозов. Консультирован неврологом, рекомендован прием витаминов и НПВС.

Резкое ухудшение состояния с 10.06.2020 г., когда появились боли за грудиной, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха, вызвал БСМП, на ЭКГ зафиксирован подъем сегмента ST, и пациент был госпитализирован в один из стационаров г. Москвы с диагнозом «Острый коронарный синдром». По данным обследования сохранялась легкая анемия (Hb 107 г/л), выявлен небольшой лейкоцитоз ( $9,8 \times 10^9/\text{л}$ ) при нормальном числе тромбоцитов, повышение креатинина (207 мкмоль/л), мочевины (15 ммоль/л) и СРБ (152 мг/л). Выполнена КАГ с баллонной ангиопластикой и стентированием ПКА. Выявлен также тромбоз лучевой артерии справа, в связи с чем проводилась сосудистая терапия. Отмечено нарастание уровня креатинина крови до 300 мкмоль/л, трактованное как контраст-индуцированная нефропатия, был выписан под наблюдение нефролога.

Через 10 дней после выписки появилась лихорадка, выросла слабость, был госпитализирован повторно, при поступлении выявлено усугубление анемии (Hb 72 г/л), тромбоцитоз ( $418 \times 10^9/\text{л}$ ) при нормальном числе лейкоцитов, нарастание уровня мочевины до 22,5–30 ммоль/л и креатинина до 657–613 мкмоль/л, оставался высоким уровень СРБ (160 мг/л), в общем анализе мочи белок 1,0 г/л, лейкоциты 70 кл/мкл, кровь ++++. По данным МСКТ

ОГК – панлобулярная эмфизема легких, левосторонняя пневмония, диффузная мелкоочаговая диссеминация (лимфогенный канцероматоз?). При МСКТ ОБП с внутривенным контрастированием очаговых образований не выявлено, обнаружены кисты почек, ДППЖ. Тест ПЦР COVID-19 положительный. Переведен в наш стационар в связи с прогрессирующей почечной недостаточностью и COVID-19.

При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на боли в руках, слабость, одышку. Пониженного питания, кожа и видимые слизистые бледные. На кончиках пальцев рук определяются участки некроза. Отеков нет. ЧДД до 24 в 1 мин, аускультативно в нижних отделах левого легкого дыхание не проводится, справа жесткое. Сатурация O<sub>2</sub> 92-94% при вдыхании комнатного воздуха. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 96 ударов в 1 мин, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 2 см из под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез 500 мл/сутки.

По данным обследования сохранялась анемия (Hb 82,0 г/л), повышение креатинина (617 мкмоль/л), мочевины (24,3 ммоль/л) и СРБ (122 мг/л), и мочевого синдром (белок 1,2 г/л, эритроциты 235 кл/мкл). Отмечена тенденция к снижению числа тромбоцитов ( $208 \times 10^9$ /л) и лейкоцитов ( $4,9 \times 10^9$ /л) по сравнению с предыдущими исследованиями. Общий белок крови составлял 52,9 г/л, альбумин 27,8 г/л, фибриноген 6,5 г/л, ферритин 387 мкг/л, кальций общий 1,92 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, калий 4,0 ммоль/л. Уровень ПСА в норме, моноклональной секреции не выявлено, по данным УЗИ почек нарушений уродинамики не найдено.

С учетом анамнеза, поражения кожи, суставов, легких, нефритического синдрома и быстро прогрессирующей почечной недостаточности заподозрен системный васкулит, в связи с чем исследованы АНЦА и выявлено повышение титр антител к ПР-3 до 8 норм. По данным МСКТ ОГК от 27.06.20 – КТ-признаки вирусной пневмонии с высокой вероятностью COVID-19, 2-3 КТ-степени тяжести, эмфизема лёгких, состояние после лобэктомии слева. КТ-данных за наличие ТЭЛА не получено (Рис. 7).

Пациент переведен в ОРИТ, установлен ЦВК и начаты процедуры ГД, оксигенотерапия инсуффляцией O<sub>2</sub>. Учитывая тяжесть поражения легких, картину быстро прогрессирующего гломерулонефрита, диагностически значимый титр АНЦА, и невозможность достоверно судить о преобладании того или иного патологического процесса – пневмонита в рамках ААВ либо COVID-обусловленной пневмонии у пациента с раком легкого в анамнезе, было принято решение о проведении высокообъемного плазмообмена в сочетании с редуцированными дозами КС (пульсовое введение МП в дозе 750 мг и ПЗ внутрь в дозе 20 мг/сутки) и введением иммуноглобулина человеческого неспецифического в суммарной дозе 30 г. Врачебной комиссией было также



Рис. 7. Наблюдение 4. МСКТ органов грудной клетки: КТ-признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, 2-3 КТ-степени тяжести. Эмфизема лёгких. Состояние после лобэктомии слева.

Fig. 7. Case 4. Chest MSCT: features of viral infection with high probability of COVID-19, moderate severity (stage 2-3). Lung emphysema. Post-lobectomy changes.



Рис. 8. Наблюдение 4. МСКТ органов грудной клетки: КТ-признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, умеренной (2 ст.) КТ-степени тяжести, положительная динамика.

Fig. 8. Case 4. Chest MSCT: features of viral infection with high probability of COVID-19, moderate severity (stage 2), improvement.

принято решение о назначении экулизумаба в дозе 900 мг один раз в неделю. С учетом невозможности немедленной вакцинации с целью предупреждения развития менингококковой инфекции проводилась антибактериальная терапии защищенными антибиотиками.

После второго введения экулизумаба уменьшилась потребность в оксигенотерапии, а после третьего введения, на фоне нарастания суточного диуреза, удалось прекратить процедуры ГД. При лабораторном мониторинге отмечено уменьшение выраженности гематурии, повышение уровня Hb до 96 г/л; уровни креатинина и мочевины после прекращения ГД оставались стабильным (203 мкмоль/л и 13,0 ммоль/л, соответственно), титр антител к ПР-3 снизился с 8 до 2,5 норм. Отмечена четкая

положительная динамика по данным МСКТ ОГК (Рис. 8). Пациент был выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях с рекомендацией приема преднизолона в дозе 20 мг в сутки.

### Обсуждение

Все четверо пациентов страдали ААВ, причем в первом, втором и четвертом случаях имел место дебют болезни, а у третьей пациентки, по-видимому, произошел рецидив заболевания, протекавший, однако, без признаков серологической активности. И у всех пациентов на клинико-лабораторные признаки ААВ накладывалась симптоматика COVID-19. Тяжелое поражение почек и диализ-потребная почечная недостаточность во всех четырех случаях сочеталась с поражением легких и дыхательной недостаточностью, в одном случае потребовавшей применения ИВЛ. При этом решение вопроса о природе легочной патологии и дифференциальной диагностике между пневмонитом в рамках ААВ и COVID-ассоциированной пневмонией, также как и выбор лечебной тактики, представляли значительные трудности. Если активный ААВ требует применения массивной иммуносупрессии, включающей комбинацию высоких доз КС с ЦФ или Ртх, то в условиях COVID-19 такой подход имеет серьезные ограничения, в особенности это касается ЦФ (использование Ртх представляет относительно меньший риск). Решением вопроса в этой ситуации, как нам представляется, может быть подход, предполагающий ингибирование активации альтернативного пути комплемента. Последняя, как обсуждалось выше, с одной стороны действует на один из важнейших механизмов развития и прогрессирования ААВ [17, 18, 27], а с другой стороны, могла бы способствовать уменьшению тяжести легочного поражения при тяжелой вирусной пневмонии, как следует из ряда имеющихся к настоящему времени данных [32-34].

В частности, показано, что активация комплемента и специально C5a участвуют в развитии острого заболевания легких, индуцированного патогенными вирусами [32, 33]. Так Gralinski L.E. и соавт. на модели тяжелого острого респираторного синдрома при коронавирусной инфекции (SARS-CoV) у мышей продемонстрировали активацию каскада комплемента уже с 1 дня после развития инфекции [33]. На 2 и 4 дни авторы выявили отложение C3 в легких инфицированных животных. Далее выяснилось, что у мышей с SARS-CoV, не имеющих C3 (C3<sup>-/-</sup>), респираторная дисфункция, как и степень нейтрофильной инфильтрации в легких и признаки системного воспаления, выражены существенно слабее, чем в контрольной группе. Эти данные позволили авторам сделать вывод о важной роли системы комплемента как медиатора SARS-CoV-индуцированной болезни. Активация системы комплемента сопряжена с повышением уровня в сы-

воротке крови как C3 и C5, так и их фрагментов C3a и C5a, что играет критическую роль в развитии острого повреждения легких [32, 34]. Высокие уровни C5a были обнаружены в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у лиц, страдающих от опосредованного вирусами острого повреждения легких (ОЛП), но не в БАЛ пациентов, выздоровевших после острого респираторного дистресс-синдрома. На модели вызванного у мышей ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) также была продемонстрирована активация системы комплемента, которая характеризовалась высокими уровнями в сыворотке крови и в легких C5a и C5b-9. При этом было установлено, что C5a играет важнейшую роль в механизме развития ОЛП, вызывая притяжение, агрегацию и активацию нейтрофилов и последующее повреждение легочного эндотелия [32]. Выяснилось также, что блокирование C5a антителами против C5a-рецептора уменьшает повреждение легких, ослабляя макрофагальную альвеолярную инфильтрацию и экспрессию рецептора интерферона-гамма, что сопровождается снижением репликации вируса [34].

Таким образом, принимая во внимание приведенные данные и клинико-патологическое сходство тяжелого острого респираторного синдрома (ОРС) при SARS-CoV, MERS-CoV и COVID-19, можно полагать, что блокада терминального каскада комплемента, достигаемая введением экулизумаба, может способствовать регрессии патологического процесса при поражении легких, индуцированном новой коронавирусной инфекцией. В обзоре литературы, опубликованном Campbell C.M. и Kahwash R. в июне 2020 года [35] отмечено, что ингибирование комплемента возможно является многообещающим методом лечения тяжелой COVID-19, поскольку может уменьшать ассоциированные с активацией врожденного иммунитета последствия, и явится дополнением к терапии препаратами прямого противовирусного действия. При этом подчеркивается, что опубликованные клинические наблюдения тяжелых случаев COVID-19 демонстрируют характерные черты активации комплемента, такие как повышение уровня ЛДГ, D-димера и билирубина, тромбоцитопению, анемию, поражение почек и сердца и генерализованную тромботическую микроангиопатию, и высказывается предположение, что пациенты с тяжелым и фатальным течением COVID-19 возможно имеют генетическую предрасположенность к гиперактивации комплемента. Авторы обзора ссылаются на цитированные нами выше работы, показывающие, что ингибирование комплемента была ассоциирована с благоприятными исходами SARS-CoV и MERS-CoV в эксперименте на мышах, а также на данные об обратимости дисфункции миокарда при аГВС, подчеркивая сходство между аГВС и изменениями, наблюдаемыми при COVID-19. Далее авторы заключают, что ингибирование комплемента

может стать новым вариантом таргетной терапии при лечении системных тромбозов, ассоциированных с COVID-19, и привлекают внимание к необходимости проведения рандомизированных контролируемых исследований в этой области. Эти положения нашли свое подтверждение и в других опубликованных в последнее время работах, посвященных изучению роли комплемента в патогенезе повреждений, вызванных COVID-19. Так, Magro С. и соавт. показали, что при гистологическом исследовании аутопсийного материала (2 случая) и биоптатов кожи (3 случая) пациентов с тяжелым течением COVID-19 и пурпурой, была обнаружена пауци-иммунная тромботическая васкулопатия с депозитами C5b-9 и C4d как в пораженных, так и в визуально не измененных участках кожи. Кроме того, при аутопсийном исследовании легких у первых двух пациентов была обнаружена ко-локализация гликопротеинов COVID-19 с C4d и C5b-9 в межальвеолярных перегородках. Авторы делают вывод, что по меньшей мере у части пациентов с тяжелым течением заболевания, COVID-19 может вызывать катастрофическое поражение микроциркуляторного русла, медируемое активацией комплемента и ассоциированное с протромботическим статусом, что может быть основанием для специфического терапевтического вмешательства [36].

И, наконец, группа итальянских исследователей опубликовала данные о применении экулизумаба у четырех пациентов с COVID-19 пневмонией и ОРС [37]. Пациенты получали экулизумаб в дозе 900 мг 1 раз в неделю (каждый пациент получил всего 2 дозы) в сочетании с гидроксихлорохином, лопинавиром и ритонавиром, антикоагулянтами и антибиотиками, и во всех четырех случаях пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. Авторы пришли к заключению, что экулизумаб может стать ключевым препаратом в лечении тяжелых случаев COVID-19, хотя их опыт применения препарата off-label ожидает своего подтверждения по результатам проводимого в настоящее время исследования SOLID-C19.

Эти данные, наряду с обсуждавшимися выше представлениями о роли C5a в патогенезе ААВ, явились обоснованием примененной нами лечебной тактики в случаях ААВ, осложнившегося COVID-19. Необходимо отметить, что экулизумаб, применявшийся off-label как в отношении ААВ, так и в отношении COVID-19 был использован нами кратковременно, и если в первом случае тяжесть полиорганного поражения у пациентки к моменту назначения препарата уже была такова, что воздействие на патогенетические механизмы повреждения органов-мишеней уже не повлияло на исход заболевания, то в других трех случаях даже введение 2-3 доз оказалось эффективным. Опираясь на опыт итальянских исследователей, мы полагаем, что эффект терапии у наших пациентов был в большей степени опос-

редован через воздействие на патогенез COVID-19, а влияние на течение ААВ требует дальнейшего наблюдения за пациентами.

## Заключение

Лечение больных с активным ANCA-ассоциированным васкулитом и присоединением COVID-19 представляет значительные трудности в связи с ограниченной возможностью применить общепринятую патогенетическую иммуносупрессивную терапию из-за угрозы увеличения риска фатальных инфекционных осложнений. Подходом к лечению в такой ситуации может быть блокада терминального каскада комплемента, что позволяет воздействовать на ключевое звено патогенеза ААВ, с одной стороны, и механизмы формирования COVID-19 ассоциированного тяжелого респираторного синдрома, с другой стороны. В наших наблюдениях с этой целью использовалось лечение off-label экулизумабом. Полученные результаты, так же, как и имеющиеся в литературе пока немногочисленные данные, касающиеся применения экулизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19, обнадеживают в отношении возможного успеха примененного нами подхода.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

## Список литературы

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11.
2. Jennette J.C., Falk R.J., Gasism A.H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20:263-270.
3. Фролова Н.Ф. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит, ассоциированный с ANCA-васкулитом: клинико-морфологические варианты, лечение, прогноз. Дисс канд. Москва. 2017. 141 с.  
Frolova N.F. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis: clinical and morphological variants, treatment, and prognosis. Candidate dissertation. Moscow 2017. 141 p.
4. Томили娜 Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстропрогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с ANCA-васкулитом. *Нефрология и диализ* 2017; т. 19: №4: стр. 466-477.  
Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.F. et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of various histomorphological variants of rapidly progressive glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology a. Dialysis* 2017; 19 (4):466-477.
5. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C. et al. Histopatho-

- logic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21:1628-1636.
6. *Franssen C.F., Stegman C.A., Kallenberg C.G. et al.* Anti-proteinase-3 and antilysozyme associated vasculitis. *Kidney Int.* 2000; 57:2195-2206.
  7. *Luqmani R., Suppiab R., Edwards C.J. et al.* Mortality in Wegener's granulomatosis: A bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50:697-702.
  8. *Little M.A., Nightingale P., Verburgh C.A. et al.* European Vasculitis Study (EUVAS) Group: Early mortality in systemic vasculitis: Relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1036-1043.
  9. *Jayne D.* Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 585-595.
  10. *Koldingsnes W., Nosent H.* Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41:572-581.
  11. *Corral-Gudino L., Borao-Cengotita-Bengoa M., Del Pino-Montes J et al.* Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: A systematic review of current evidence. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1414-1423.
  12. *Takala J. H., Kautiainen H., Finne P. et al.* Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: Risk of dialysis-dependent renal disease. *Scand J Rheumatol.* 2011; 40:283-288.
  13. *Mohammad A.J., Segelmark M.* A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol.* 2014; 41:1366-1373.
  14. *Jennette J.C., Wilkeman A.S., Falk R.J.* Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am. J. Pathol.* 1989; 135, 921-930.
  15. *Xiao H., Schreiber A., Heeringa P. et al.* Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am. J. Pathol.* 2007; 170:52-64.
  16. *Huugen, D., van Esch, A., Xiao, H., et al.* Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int.* 2007; 71: 646-654.
  17. *Chen M., Jayne D.R., Zhao M.H.* Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017; 13:359-367.
  18. *Quintana L.F., Kronbichler A., Blasco M. et al.* ANCA associated vasculitis: The journey to complement-targeting therapies. *Molecular Immunology.* 2019; 112:394-398. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.06.018>
  19. *Xing G.Q., Chen M., Liu G. et al.* Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J. Clin. Immunol.* 2009; 29:282-291.
  20. *Scaglioni V., Scolnik M., Catoggio, L.J. et al.* ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis: always pauci-immune? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35(Suppl 103): 55-58.
  21. *Hilborst, M., van Paassen, P., van Rie, H., et al.* Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32:1302-1313. DOI:10.1093/ndt/gfv288
  22. *Gou S.J., Yuan J., Wang C., et al.* Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8:1884-1891.
  23. *Gou, S.J., Yuan, J., Chen, M., et al.* Circulating complement activation in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2013, 83, 129-137.
  24. *Manenti L., Vaglio A., Gnappi E. et al.* Association of serum C3 concentration and histologic signs of thrombotic microangiopathy with outcomes among patients with ANCA-associated renal vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10:2143-2151. DOI:10.2215/CJN.00120115
  25. *Fukui S., Iwamoto N., Umeda M. et al.* Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis. *Medicine.* 2016; 95:37-44. DOI:10.1097/MD.0000000000004871
  26. *Deshayes S., Aouba A., Kboy K. et al.* Hypocomplementemia is associated with worse renal survival in ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Plos One* 2018; 13:e0195680.
  27. *Geetha D., Jefferson J.A.* ANCA-associated vasculitis: Core Curriculum. *AJKD.* 2020; 75:124-137. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2019.04.031>
  28. *Jayne D.R.W., Bruchfeld A.N., Harper L. et al.* Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J.Am.Soc Nephrol.* 2017; 28:2756-2767. <https://doi.org/10.1681/asn.2016111179>
  29. *Huizenga N., Zonozji R., Rosenthal J. et al.* Treatment of aggressive antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with eculizumab. *Kidney International Reports.* 2020; 5:542-545. DOI: 10.1016/J.EKIR.2019.11.021
  30. *Manenti L., Urban M.L., Maritati F. et al.* Complement blockade in ANCA-associated vasculitis: an index case, current concepts and future perspectives. *Intern Emerg Med.* 2017; 12:727-731. DOI:10.1007/s11739-017-1636-6
  31. *Diurno F., Numis F.G., Porta G. 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; 24:4040-4047.
  32. *Wang R., Xiao H., Guo R., Li Y., Shen B.* The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect.* 2015; 4:e28.
  33. *Gralinski L.E., Sheaban T.P., Morrison T.E. et al.* Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio.* 2018; 9: e01753-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.
  34. *Jiang Y., Zhao G., Song N. et al.* Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7:77. DOI 10.1038/s41426-018-0063-8
  35. *Campbell C.M., Kabwash R.* Will Complement Inhibition be the New Target in Treating COVID-19 Related Systemic Thrombosis? *Circulation.* 2020; 141:1739-1741. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
  36. *Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases *Transla-*

tional Research. 2020; 220:1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>

37. *Diurno F, Numis F.G., Porta G. et al.* Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2020; 24:4040-4047.

Дата получения статьи: 07.06.2020

Дата принятия к печати: 06.09.2020

Submitted: 07.06.2020

Accepted: 06.09.2020