

# Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями

Академик РАН В.И. Мазуров<sup>1,2</sup>, д.м.н. И.З. Гайдукова<sup>1,2</sup>, профессор И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, к.м.н. О.В. Инамова<sup>1,2</sup>, А.Ю. Фонтуренко<sup>1</sup>, Р.Р. Самигуллина<sup>1</sup>, к.м.н. А.И. Крылова<sup>2</sup>, Е.К. Гайдукова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** новая коронавирусная инфекция COVID-19 является малоизученной проблемой современной медицины и ревматологии. **Цель исследования:** на основании данных клинической практики изучить особенности течения инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (PЗ).

**Материал и методы:** проанализировали данные пациентов с достоверными иммуновоспалительными PЗ и подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 (n=31, 9 мужчин и 22 женщины). Период включения в исследование — 15 марта — 15 июня 2020 г.

**Результаты исследования:** тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 38,7% пациентов с PЗ, из них 49% были госпитализированы, 16% пациентов умерли. У всех умерших выявлена пневмония с поражением 75–100% легких; альвеолярно-капиллярным блоком, острым респираторным дистресс-синдромом и тяжелой дыхательной недостаточностью. У 4 из 5 умерших пациентов имел место синдром активации макрофагов, у 2 — в сочетании с сепсисом. На неблагоприятный прогноз COVID-19 влияла не столько текущая активность PЗ, сколько предсуществующее повреждение органов (терминальная почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и др.). Все умершие пациенты были лицами женского пола. У большинства умерших пациентов встречалось сочетание ожирения, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, тромботических событий в анамнезе. Наличие ожирения любой степени более чем в 3 раза увеличивало риск неблагоприятного прогноза течения COVID-19 у пациентов с PЗ.

**Заключение:** иммуновоспалительные PЗ ассоциируются с увеличением летальности от тотальной или субтотальной COVID-ассоциированной пневмонии с развитием синдрома активации макрофагов и сепсиса при наличии повреждения внутренних органов (значимое снижение функции почек, ХСН и др.), в сочетании с наличием ожирения и сахарного диабета.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные заболевания, ревматические заболевания, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, коронавирус, пневмония, неблагоприятный прогноз.

**Для цитирования:** Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Бакулин И.Г. и др. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. РМЖ. 2020;11:4–8.

## ABSTRACT

Patterns of COVID-19 infection course and factors of adverse prognosis in patients with immune-mediated inflammatory disease  
V.I. Mazurov<sup>1,2</sup>, I.Z. Gaidukova<sup>1,2</sup>, I.G. Mazurov<sup>1</sup>, O.V. Inamova<sup>1,2</sup>, A.Yu. Fonturenko<sup>1</sup>, R.R. Samigullina<sup>1</sup>, A.I. Krylova<sup>2</sup>, E.K. Gaidukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>Clinical Rheumatological Hospital No. 25, Saint-Petersburg

**Background:** the new COVID-19 infection is a poorly studied problem of modern medicine and rheumatology.

**Aim:** to study the patterns of COVID-19 infection course in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (RD) on the basis of clinical practice data.

**Patients and Methods:** the analysis of data concerning patients with confirmed immune-mediated inflammatory RD and COVID-19 infection (n=31: 9 men and 22 women) was conducted. Enrollment period: 15.03.2020–15.06.2020.

**Results:** severe COVID-19 was observed in 38.7% of patients with RD: 49% of them were hospitalized and 16% of patients died. All the deceased patients had pneumonia with 75–100% lung damage, alveolar-capillary block syndrome, acute respiratory distress syndrome and severe respiratory failure. 4 out of 5 deceased patients had macrophage activation syndrome (MAS), whereas, two of them had MAS in combination with sepsis. The adverse prognosis of COVID-19 was influenced not so much by the current RD activity as by pre-existing organ damage (end-stage renal disease, chronic heart failure, etc.). All the deceased patients were female. Most of the deceased patients had a pathology of obesity, hypertension, chronic kidney disease, and a history of thrombotic events. The presence of obesity of any degree more than three times increased the risk of an adverse prognosis with COVID-19 in patients with RD.

**Conclusion:** immune-mediated inflammatory RD are associated with an increase in mortality from total or subtotal COVID-associated pneumonia in combination with MAS and sepsis in the setting of pre-existing internal organ damage (a significant decline of kidney function, chronic heart failure, etc.) and with the presence of obesity and diabetes.

**Keywords:** immune-mediated inflammatory diseases, rheumatic diseases, new coronavirus infection, COVID-19, coronavirus, pneumonia, adverse prognosis.

**For citation:** Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Mazurov I.G. et al. Patterns of COVID-19 infection course and factors of adverse prognosis in patients with immune-mediated inflammatory disease. RMJ. 2020;11:4–8.

## ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые внебольничные пневмонии являются одной из значимых проблем современной медицины, особенно в период эпидемий острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). За январь — апрель 2018 г. зарегистрирован 295 281 случай внебольничных пневмоний (201,32 на 100 тыс. населения) — на 25,1% выше показателя 2017 г. (160,88 на 100 тыс.) [1, 2].

Проблема заболеваемости инфекционными заболеваниями приобрела еще большую актуальность на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая ассоциируется с высокой смертностью, ее основными причинами могут быть дыхательная недостаточность (ДН), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромботические осложнения и др. [3]. Известно, что у части пациентов с COVID-19 формируется синдром «цитокинового шторма», характеризующийся избыточной активацией макрофагов (СМ) и других иммунокомпетентных клеток, локальной или системной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ) -6, -1, -17 и др.), приводящих к нарушению альвеолярной перфузии, полиорганной недостаточности (ПОН) и ассоциирующихся со значимым увеличением смертности [4, 5]. Патогенетические механизмы развития COVID-19 могут проявляться нетипично в популяции пациентов, имеющих изменения врожденного или приобретенного иммунитета на фоне иммуновоспалительных заболеваний и/или проводимой иммуносупрессивной терапии. Наибольшее число данных собрано в отношении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) ([www.covidibd.org](http://www.covidibd.org)). Общее количество летальных исходов в группе ВЗК составило 4,6% (n=11). Летальность при язвенном колите (ЯК) составила 7%, а при болезни Крона (БК) — 3%. В группе пациентов с БК частота тяжелого COVID-19 была меньше, чем при ЯК (4% против 11%). О статистическом преобладании тяжелых форм COVID-19 и летальности при ЯК говорить в настоящее время пока рано, поскольку сбор данных только начался. Аналогичные данные практически отсутствуют для больных с ревматическими заболеваниями (РЗ).

**Цель исследования** — на основании данных реальной клинической практики изучить особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с РЗ и выделить факторы, ассоциирующиеся с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19 у данной категории пациентов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные пациентов с достоверными РЗ и инфицированием COVID-19, за которое принимали наличие не менее двух положительных результатов полимеразно-цепной реакции (ПЦР) на наличие COVID-19, взятых с интервалом не менее суток. Период включения в исследование ограничен периодом 15 марта — 15 июня 2020 г.

Оценивали возраст и пол пациентов, нозологическую форму и активность РЗ, тяжесть течения COVID-19 (бессимптомное инфицирование, ОРВИ, пневмония без ДН, пневмония с ДН), исходы инфекции — выздоровление или смерть. Тяжелым течением считали такую COVID-инфекцию, которая привела к развитию пневмонии и/или летальному исходу. Оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ) (мг/л) и другие лабораторные показатели при наличии.

**Этические аспекты.** Внесение данных пациентов в регистр проводилось в обезличенном виде — каждому пациенту присваивался индивидуальный номер. Исследование проводили с одобрения локального комитета по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и СПб ГБУЗ «КРБ № 25», с соблюдением федерального закона о персональных данных РФ с поправкой от 30.12.2017.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку осуществляли с применением пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США), GraphPadPrizm 6 (Graphpad, США). Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. Описание признаков с нормальным распределением представлено в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты даны в виде  $Me [Q1; Q3]$ , где  $Me$  — медиана,  $Q1$  и  $Q3$  — первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых группировок. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий  $\chi^2$  (точный критерий Фишера). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суммарно в анализ включили 31 пациента с РЗ: 11 пациентов с ревматоидным артритом (РА), 6 — со спондилоартритами (СпА), 4 — с псориатическим артритом (ПсА), 2 — с остеоартритом (ОА), 2 — с недифференцированным артритом, 1 — с болезнью Стилла, 1 — с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА), 1 — с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФЛС), 1 — с системным заболеванием соединительной ткани неуточненным, 1 — с болезнью Шегрена (БШ).

Легкое течение COVID-19 наблюдали у 19 (61,29%), тяжелое — у 12 (38,71%) пациентов. Пять пациентов (все — женского пола) погибли (41,66% из числа пациентов с тяжелым течением). У 10 наблюдали бессимптомное носительство вируса (32,2% от общего числа инфицированных и 52,6% из числа пациентов с легкой формой инфекции). Амбулаторно лечились 15 пациентов с РЗ и COVID-19 (все выздоровели). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. При наличии множественных измерений для расчетов использовали показатель, максимально отклонившийся от нормальных референсных интервалов.

Особенности течения COVID-19 у умерших пациентов представлены в таблице 2. Следует обратить внимание на тот факт, что у всех умерших пациенток имела место пневмония с поражением 75–100% легких (рис. 1 и 2), ОРДС и тяжелая ДН, потребовавшие интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Снижение сатурации кислорода у всех умерших пациенток составило 50% и менее, альвеоло-капиллярное соотношение превышало 160 и было резистентно к кислородной поддержке. У 4 из 5 умерших пациенток имел место СМ: лихорадка, резистентная к комплексной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия, высокие значения ферритина (табл. 1), максимально достигшие 2200 мкг/л, снижение числа форменных элементов крови (максимальное снижение достигло  $2,3 \times 10^{12}/л$  эритроцитов,  $20 \times 10^9/л$  тромбоцитов и снижение лейкоцитов с 28 до  $2 \times 10^9/л$  за сутки при отсут-