

На правах рукописи

Мухамадиева Венера Назиповна

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ
РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1.18. Внутренние болезни.

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Абдулганиева Диана Ильдаровна

Официальные оппоненты:

Ребров Андрей Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов.

Трофимов Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится 17 декабря 2024 года в 9:00 на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан « _____ » 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент
Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

COVID-19 (от англ. Coronavirus disease 2019) — инфекционное заболевание, характеризующееся гетерогенным течением с развитием жизнеугрожающих осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома, острой дыхательной и полиорганной недостаточностью. У пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) риск развития инфекции COVID-19 на 52% выше по сравнению с общей популяцией, к тому же вероятность неблагоприятного исхода увеличивается на 74% по сравнению с пациентами без РЗ (R. Conway et al., 2022). Выделены факторы риска, влияющие на течение COVID-19 у пациентов с РЗ: возраст, пол, сопутствующие заболевания и терапия РЗ (D. Zarebska-Michaluk et al., 2022).

В целом, COVID-19 имеет сходство с аутоиммунными заболеваниями в клинических проявлениях, иммунных реакциях и патогенных механизмах. Устойчивые иммунные реакции участвуют в патогенезе обоих заболеваний (L. Jacobs et al., 2020).

Степень разработанности темы исследования

Изучение частоты и особенностей развития постковидного синдрома среди пациентов с РЗ представляет особую значимость в прогнозировании отдаленных последствий заболеваний. Оценка частоты развития постковидного синдрома среди пациентов с РЗ проводилась на протяжении полугода после новой коронавирусной инфекции (НКИ). Так, развитие постковидного синдрома у пациентов с РЗ варьировало от 25,9% до 67,9% (A. Guillermo et al., 2022). Около 47,8% пациентов с ревматоидным артритом (РА), испытывали постковидный синдром, среди пациентов со спондилоартритами (СПА) отмечены тревожно-депрессивные расстройства (43,7%) после перенесенного COVID-19 (Е.С. Аронова и соавт., 2022, S. Pastor Navarro et al., 2022).

Имеются единичные работы о течении РА и СПА в постковидном периоде, однако и они охватывают кратковременный период наблюдения – до $9,33 \pm 2,52$ мес. (Е.С. Аронова и соавт., 2022). Согласно данным регистра НИИР/APP-COVID-19 у 40% пациентов с РЗ сообщено об ухудшении течения основного заболевания после НКИ (А.Н. Куликов и соавт., 2023). Повышение активности РА выявлено у 80,2% пациентов, в тоже время среди пациентов со СПА не наблюдалось существенного ухудшения активности заболевания после НКИ (M. Liu et al., 2020).

В настоящее время остаются неясными вопросы об особенностях клинических проявлениях, тяжести постковидного синдрома у пациентов с РА, анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА). Также

требуется уточнение влияния постковидного синдрома на частоту обострений РА и СпА.

Цель исследования

Установить особенности влияния COVID-19 на течение ревматических заболеваний для оптимизации тактики их ведения.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями.
2. Выявить частоту развития и характер течения постковидного синдрома у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом в зависимости от перенесённого штамма, тяжести COVID-19 и наличия дыхательной недостаточности.
3. Проспективно оценить особенности течения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита в течение 12 месяцев после перенесенного COVID-19.
4. Изучить влияние COVID-19 на частоту обострений ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита в постковидном периоде.

Научная новизна

Впервые было изучено течение постковидного синдрома среди пациентов с РА и СпА на протяжении 12 месяцев. Было показано, что максимальное количество постковидных проявлений было отмечено через 3 месяца (67,8%), к 9 месяцу частота жалоб снижалась (49,3%). Наиболее частыми жалобами через 3 месяца у пациентов были усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения (79,2%) и боли в суставах (74,3%).

Впервые была дана сравнительная характеристика частоты и характера течения постковидного синдрома среди пациентов с РА и СпА в зависимости от поражения легких, наличия дыхательной недостаточности (ДН) и штамма SARS-CoV-2. Вирусное поражение легких оказывало влияние на частоту развития постковидных проявлений среди пациентов с РА и ПсА, при АС аналогичного влияния выявлено не было. Пациенты с РА продемонстрировали более длительное течение постковидного синдрома, по сравнению со СпА вне зависимости от тяжести течения НКИ.

Впервые предпринята попытка определения факторов риска обострений РА, АС, ПсА после перенесенной НКИ. Через 3 месяца после перенесенной НКИ максимальное количество факторов риска обострений выявлено при РА – это высокая активность самого заболевания до НКИ, вирусное поражение легких, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и женский пол. К факторам

риска обострений при ПсА были отнесены высокая активность заболевания и прием глюкокортикостероидов (ГКС) до НКИ. Среди пациентов с АС факторы риска обострений выявлены не были. Через 9-12 месяцев после перенесенной НКИ особенности течения COVID-19 в острый период не повлиял на повышение активности РА и СпА.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы проанализировано течение острой НКИ у пациентов с РА, АС, ПсА. При проспективном наблюдении за пациентами после перенесенного COVID-19 была определена и изучена частота развития постковидного синдрома, особенности его течения, а также характер течения РА, АС, ПсА после перенесённой НКИ.

У пациентов с РА и ПсА частота развития постковидного синдрома выше по сравнению с пациентами с АС. В ходе работы было отмечено, что наибольшее количество обострений РА и СпА приходилось через 3 месяца после НКИ, при этом значительное повышение индексов активности в этот период выявлено среди пациентов с РА и ПсА. Пациентам с РА и ПсА рекомендуется динамическое наблюдение со стороны врачей-терапевтов один раз в три месяца на протяжении года после перенесенной НКИ с целью достижения и сохранения низкой активности заболеваний и/или ремиссии.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы определена принципами доказательной медицины и организована в соответствии с поставленными целями и задачами. В дизайне исследования использован системный подход с применением клинических, лабораторных и статистических методов. Обзор научной литературы, посвященной теме исследования, проведен на основе изучения российских и зарубежных печатных источников информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторы риска, ассоциированные с развитием вирусного поражения легких среди пациентов с РА и СпА были связаны с особенностями течения заболевания: обострение РА, ПсА в дебюте COVID-19, исходное применение системных ГКС в дозе >10 мг в сутки, а также общими характеристиками: возраст старше 55 лет, повышенный индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) ($p < 0,05$). ИБС и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) оказывали влияние на объем поражения легких среди пациентов с РЗ ($p < 0,05$).
2. Частота развития постковидного синдрома среди пациентов с воспалительными заболеваниями суставов составила 67,8%: с максимальной частотой встречаемости среди пациентов с РА – 73,7% и со снижением частоты встречаемости среди пациентов со СпА: ПсА – 64%, АС – 58,8%. Имелись

отличия в частоте развития и продолжительности постковидных проявлений в зависимости от наличия вирусного поражения легких среди пациентов с РА и СПА. Однако, частота встречаемости постковидного синдрома при тяжелом течении НКИ с ДН среди пациентов с РА и СПА была сопоставима 88,4% и 83,3%.

3. Наибольшее количество пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и высокой степенью активности (57,8%) приходилось через 3 месяца после перенесенной НКИ, тенденция к снижению активности отмечена к 9 месяцу наблюдения (34,6%). Значительное повышение индексов активности через 3 месяца после НКИ выявлено среди пациентов с РА и ПсА.

4. Пациенты с РА и ПсА на ранних сроках после перенесенной НКИ имели больше факторов риска обострений заболеваний, по сравнению с пациентами с АС. Так среди пациентов с РА выявлено влияние таких факторов, как высокая активность самого заболевания до НКИ, вирусное поражение легких, наличие ССЗ и женский пол; среди пациентов ПсА – высокая активность заболевания и прием ГКС до НКИ.

Личное участие

Диссертант самостоятельно провела набор пациентов в исследование, их клиническое обследование, динамическое наблюдение, интерпретацию результатов опросов. Статистическую обработку полученных результатов, их анализ и интерпретацию, формулирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций соискатель проводила лично.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в работу отделения ревматологии и поликлиники ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», в отделения терапии и ревматологии ГАУЗ «ГКБ №7 им. М.Н. Садыкова» г. Казани. Применение практических рекомендаций и теоретических положений внедрено на кафедре госпитальной терапии в курс лекций и практических занятий студентов лечебного факультета по дисциплине «Госпитальная терапия», занятий ординаторов по специальностям «Терапия» и «Ревматология», циклов первичной переподготовки и повышения квалификации с врачами по специальностям «Терапия» и «Ревматология» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Апробация и степень достоверности работы

Доклады с основными результатами диссертационной работы были представлены на следующих конференциях и конгрессах: Международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (онлайн, 2022), Всероссийский конгресс с международным участием дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2022 (Санкт-Петербург, 2022, диплом 3 степени), LXXI Всероссийская образовательная Интернет Сессия для

врачей (онлайн, 2022), 29-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная 150-летию С.С. Зимницкого (Казань, 2023), VI Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», VI Всероссийская конференция молодых терапевтов (Казань, 2023), III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» (Москва, 2023), Всероссийский конгресс с международным участием дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2023 (Санкт-Петербург, 2023).

Работа поддержана грантом Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ с темой «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 работ, в их числе 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных №2021622221, №2023622049.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 44 рисунка и 32 таблицы; включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, 3 клинических случая, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 88 литературных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследование проведено на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Набор пациентов производился на базе временного инфекционного госпиталя (ВИГ), отделения ревматологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» и ГАУЗ «ГКБ №7 им. М.Н. Садыкова» г. Казани, в период с апреля 2020 года по сентябрь 2022 года. Научная работа получила одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет; наличие установленного диагноза РА, АС, ПсА; наличие установленного диагноза COVID-19; добровольное согласие пациента на участие в исследовании, подтвержденное подписанием формы информированного согласия на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет; беременность и период лактации; клинически значимые дерматологические, психические, соматические, инфекционные и онкологические заболевания, препятствующие проведению процедур исследования; пациенты с РЗ и

интерстициальным поражением легких, отказ пациента от участия в исследовании и подписания формы информированного согласия.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

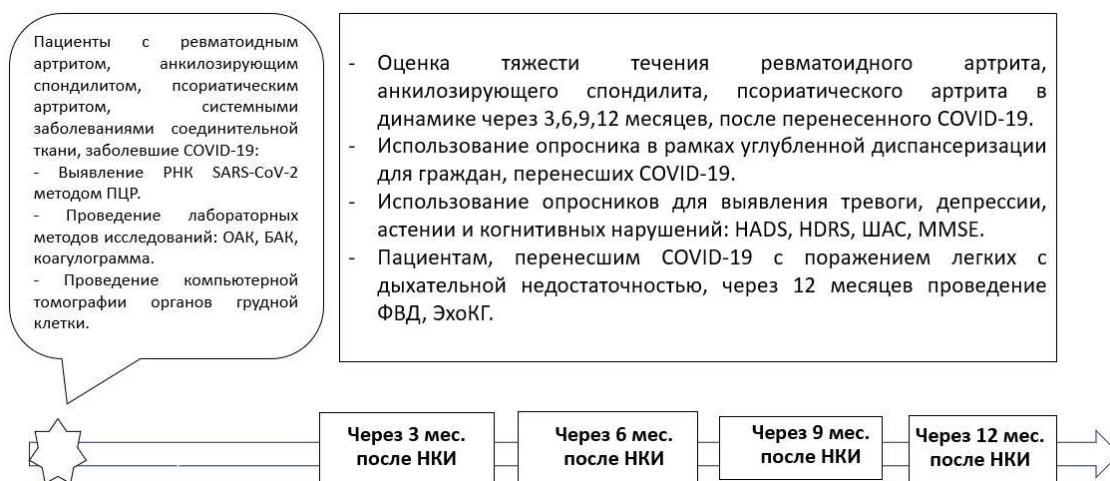


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Исследование включало в себя анализ течения НКИ среди пациентов с РА (n=193, 65,4%), АС (n=47, 16%), ПсА (n=39, 13,2%), системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (n=16, 5,4%) в зависимости от поражения легких, наличия ДН и перенесенного штамма. В дальнейшем у пациентов с РА (n=91, 65%) и СпА (n=49, 35%) оценивали частоту развития и характер течения постковидного синдрома в течение 12 месяцев в зависимости от тяжести течения НКИ, наличия ДН и перенесенного штамма.

Более половины пациентов (51,8%) имели, по крайней мере, одну сопутствующую патологию: АГ (n=230; 78%), избыточная масса тела и ожирение (n=151; 51,1%), ХСН (n=85; 28,8%), СД (n=61; 20,7%), ИБС (n=52; 17,6%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n=18; 6,1%), онкологические заболевания (n=18; 6,1%), пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) (n=9; 3% и n=8; 2,7% соответственно), хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма (n=7; 2,38%). Терапия РЗ до НКИ: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали (n=202; 68,4%), ГКС (n=140; 47,4%), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – метотрексат (n=168; 56,9%), лефлуномид (n=22; 7,4%), сульфасалазин (n=22; 7,4%), гидроксихлорохин (n=15; 5,0%), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (n=32; 10,8%), азатиоприн, микофенолат мофетил и циклофосфан (n=1; 0,3%).

Общая характеристика методов исследования

Всем пациентам был проведен полный сбор анамнеза и физикальное обследование. Оценка активности РА, ПсА производилась при помощи индекса активности DAS28 (Disease Activity Score-28). Для оценки активности АС использовался индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity

Index) и ASDAS – СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), для оценки функции позвоночника применялся индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Диагноз COVID-19 был установлен в соответствии временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению НКИ (согласно действующим рекомендациям). Диагноз постковидного синдрома был установлен через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длились не менее двух месяцев и не могли быть объяснены альтернативным диагнозом (ВОЗ, 06.10.2021). Для сравнительного анализа течения COVID-19 и постковидного синдрома у пациентов были определены 2 периода: 1 период – с марта 2020 г. по декабрь 2021 г., доминирующие штаммы: «Альфа» (Alpha, B.1.1.7), «Бета» (Beta, B.1.351), «Гамма» (Gamma, P.1), «Дельта» (Delta, B.1.617.2), 2 период – с января 2022 г. — появление штамма «Омикрон» (Omicron, B.1.1.529). Согласно данным Роспотребнадзора Республики Татарстан COVID-19 был вызван соответствующими штаммами в анализируемые периоды.

Характер течения воспалительных заболеваний суставов, оценка развития и частоты возникновения постковидного синдрома оценивались через 3, 6, 9, 12 месяцев после перенесенной НКИ. Развитие постковидного синдрома определялось в соответствии с анкетой, используемой при углубленной диспансеризации для граждан, перенесших НКИ, проводились клинический осмотр пациентов, измерение сатурации O_2 в крови в покое пульсоксиметром (норма $\geq 95\%$, ДН I 90-94%, ДН II 75-89%, ДН III $< 75\%$). Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала Гамильтона, для диагностики астенического состояния – шкала астенического состояния (ШАС), для исследования выраженности когнитивных нарушений – краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE). Пациентам, перенесшим COVID-19 с поражением легких, на 12 месяц были проведены оценка функции внешнего дыхания (ФВД) и эхокардиография (ЭхоКГ).

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова–Смирнова. Если распределение было нормальным, то для сравнения групп по количественным признакам использовался параметрический метод с вычислением t-критерия Стьюдента для независимых групп. Если распределение отличалось от нормального, о достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна-Уитни, а

при парных измерениях – критерий Уилкоксона. Для выявления различий частот использовали критерий χ^2 . В случае, если хотя бы в одной из сравниваемых группах число случаев было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Если абсолютные частоты были меньше 10, но больше 5, использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. В случае, когда частоты в таблице 2x2 представляли зависимые выборки, использовался χ^2 критерий МакНемара. Использовался метод одномерной логистической регрессии для оценки отношения шансов (ОШ) с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ), многофакторная модель логистической регрессии.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

Установлено, что в острый период COVID-19 пациенты с РА по сравнению с пациентами со СПА чаще предъявляли жалобы на общую слабость (86,9 против 67,3%), повышение температуры тела (80,2 против 25,7%), сухой кашель (63,2 против 22,3%) и одышку (64 против 33,4%) $p < 0,05$ (рисунок 2).

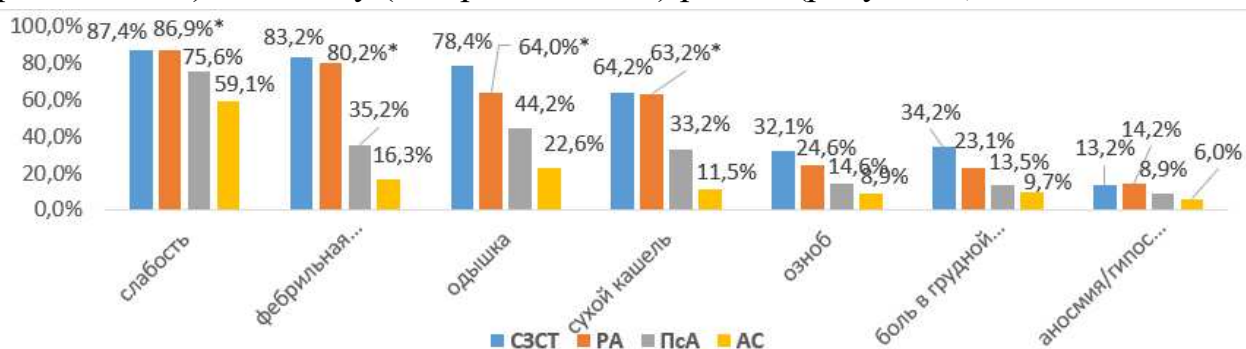


Рисунок 2 – Симптомы НКИ среди исследованных пациентов с РА, АС, ПсА, СЗСТ

Примечание. * $p < 0,05$

Легкое течение COVID-19 выявлено у 92 (31,1%), среднее – у 165 (56%), тяжелое — у 38 (12,8%) человек. 203 пациента (68,8%) имели поражение легких разной степени тяжести: КТ1 – 96 (47,2%) человек, КТ2 – 69 (34,0%), КТ3 – 22 (11%), КТ4 – 16 (7,8%). У пациентов с объемом поражения легких более 75% (КТ4) 6 человек страдали РА, 5 – СЗСТ, 3 – ПсА, 2 – АС.

При сравнительном анализе пациентов с РЗ и КТ-верифицированным поражением легких и без него было выявлено, что поражение легких чаще встречалось у лиц более старшего возраста, повышенным ИМТ, с умеренной и высокой степенью активности ($p < 0,005$). При оценке факторов риска развития вирусного поражения легких с использованием одномерного анализа выявлено влияние высокой активности РА и ПсА до НКИ (ОШ: 3,2, 95% ДИ: 1,7 – 7,8, $p < 0,05$), АГ (ОШ: 2,3, 95% ДИ: 1,4 – 3,8, $p < 0,05$), ИБС (ОШ: 2,7, 95% ДИ: 1,7 – 4,2, $p < 0,05$), СД (ОШ: 1,96, 95% ДИ: 1,02 – 3,75, $p < 0,05$), прием системных ГКС в дозе ≥ 10 мг в сутки (ОШ: 3,3, 95% ДИ: 1,6 – 7,1, $p < 0,05$), (рисунок 3).

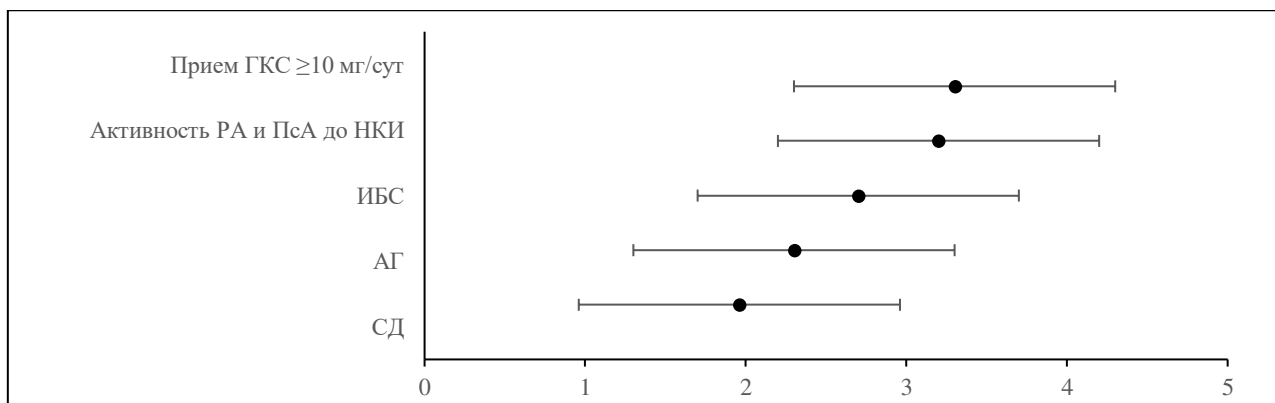


Рисунок 3 – Факторы риска, связанные с возникновением вирусного поражения легких при COVID-19

Для определения значимости сопутствующих заболеваний (АГ, ожирения, СД 2 типа, ИБС (перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе), пароксизмальной и постоянной формы ФП, ХСН) и женского пола как факторов, влияющих на поражение легких при НКИ, была построена многофакторная модель логистической регрессии. Выявлено значимое влияние ХСН и ИБС на объем поражения легких ($p < 0,000$; $\beta = 0,554$), (рисунки 4 а, б).

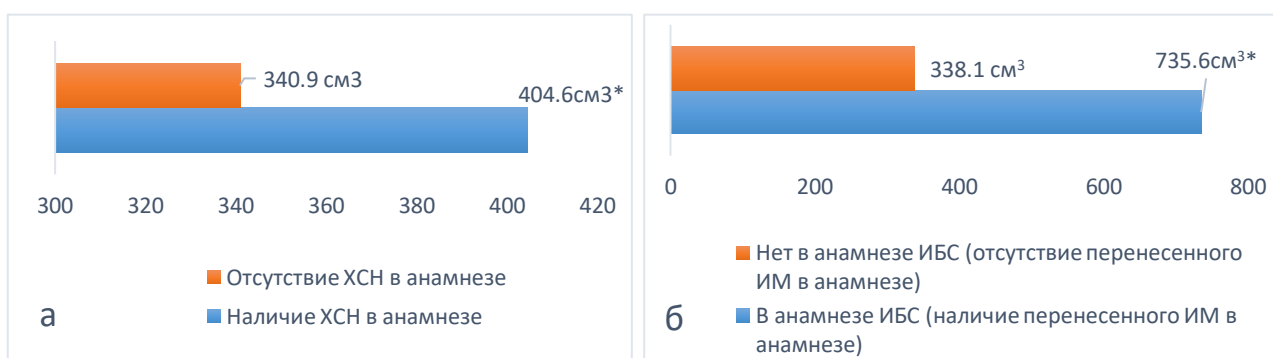


Рисунок 4 – Средний объем поражения легких среди исследованных пациентов с COVID-19: а – в зависимости от наличия ХСН, б – в зависимости от наличия ИБС (перенесенного ИМ в анамнезе)

Примечание. * $p < 0,05$

Для дальнейшего анализа пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, были определены 2 группы: без ДН 96 (47,8%), с ДН 92 (52,2%) человек, среди которых с ДН I 84 (91,3%), с ДН II 8 (8,7%). Наличие в анамнезе ИБС в два раза увеличивало вероятность развития ДН среди пациентов с РЗ (ОШ: 2,3, 95% ДИ: 1,8 – 5,3, $p < 0,05$), при этом наличие в анамнезе ХСН оказывало влияние на объем поражения легких среди пациентов с ДН ($p < 0,002$, $\beta = 0,301$).

Среди пациентов, включённых в исследование, перенесших ранние штаммы COVID-19 было у 214 (79%), Омикрон – 57 (21%) человек. При анализе жалоб COVID-19 выявлено, что у пациентов, перенесших ранние штаммы,

достоверно чаще в дебюте COVID-19 преобладали общая слабость 197 (92,0%) и 34 (59,6%), отсутствие вкуса и обоняния 105 (49%) и 7 (12,2%), периодическое ощущение жара 188 (87,8%) и 23 (40,3%), повышение температуры тела 194 (90,6%) и 21 (36,8%), а также одышка 141 (65,8%) и 21 (36,8%) ($p < 0,05$). Среди пациентов, перенесших ранние штаммы, КТ-верифицированное поражение легких регистрировалось чаще по сравнению с штаммом Омикрон, что потребовало большего числа госпитализаций пациентов в ВИГ.

Среди пациентов с СЗСТ достоверно чаще наблюдалось вирусное поражение легких по сравнению с пациентами со Спа (93,75 против 27,1%; $p < 0,009$) и с РА (93,75 против 72,8%; $p < 0,04$). У всех пациентов с СЗСТ и КТ-верифицированным поражением легких НКИ протекала с развитием ДН, при этом ДН I наблюдалось у 9 (60%), ДН II у 6 (40%). Пациенты с поражением легких и развитием ДН до инфицирования НКИ получали ГИБП (ритуксимаб 5 (33%) и белимумаб 1 (6,6%) человек), иммуносупрессанты (азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфан) по 3 (20%) человека, ГКС ≥ 10 мг в сутки – 3 (20%), гидроксихлорохин – 2 (13,3%) человека. Применение ритуксимаба до НКИ в три раза увеличивало риск неблагоприятного исхода среди пациентов с СЗСТ и РА (ОШ: 3,11; 95% ДИ: 1,24–6,51, $p < 0,021$).

Частота формирования и течение постковидного синдрома у пациентов с РА и Спа

Во время динамического наблюдения за пациентами при заполнении опросника углубленной диспансеризации, выявлено, что постковидный синдром встречался у 67,8% пациентов через 3 месяца после перенесенного COVID-19, полученные результаты согласуются с литературными данными, где частота постковидного синдрома достигала 68% (S. Lopez-Leon и соавт., 2021). Чаще всего пациенты жаловались на усталость, мышечные боли, головные боли, когнитивные нарушения – 65 (79,2%) пациентов, усиление болей в суставах – 61 (74,3%). Отмечено достоверное снижение частоты встречаемости болей в суставах, начиная с 9 месяца после перенесенного COVID-19 (79 (58,7%) против 47 (37,5%) ($p < 0,05$), (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с РЗ

Жалобы	Через 3 мес. (n=82)	Через 6 мес. (n=125)	Через 9 мес. (n=135)	Через 12 мес. (n=126)
Одышка и снижение переносимости нагрузки и/или кашель	41 (50%)	45 (36%)*	38 (28%)	28 (23,2%)
Боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей	30 (36,5%)	29 (23,2%)	27 (20,1%)	14 (11,6%)

Продолжение таблицы 1

Жалобы	Через 3 мес. (n=82)	Через 6 мес. (n=125)	Через 9 мес. (n=135)	Через 12 мес. (n=126)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения	65 (79,2%)	84 (67,2%)*	83 (61,4%)**	59 (47,3%)
Нестабильное течение СД (ранее протекавшего стабильно) или выявление СД после НКИ	6 (7,3%)	4 (3,2%)	5 (3,5%)	2 (1,78%)
Выпадение волос или появление кожной сыпи	28 (34,1%)	27 (21,6%)	25 (18,4%)	12 (9,8%)
Боль в суставах	61 (74,3%)	80 (64%)*	79 (58,7%)**	47 (37,5%)***
Потеря вкуса и/или обоняния	9 (10,9%)	6 (4,8%)	5 (3,5%)	3 (2,67%)
Сохранение повышенной температуры после НКИ	7 (8,5%)	6 (4,8%)	3 (2,6%)	1 (0,9%)

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении показателей через 3 и 6 мес., ** $p < 0,05$ через 6 и 9 мес., *** $p < 0,05$ через 9 и 12 мес.

Частота развития постковидного синдрома среди пациентов с РА составила 73,7%, среди пациентов со СПА – 61,3%. Пациенты с РА отмечали усиление болей в суставах чаще по сравнению с пациентами со СПА 81,6% и 65,1% соответственно ($p < 0,05$). Отмечено снижение частоты встречаемости жалоб, характерных для постковидного синдрома среди пациентов с РА к 9 месяцу – 54%, среди пациентов со СПА к 6 месяцу – 47,5% (рисунок 5).

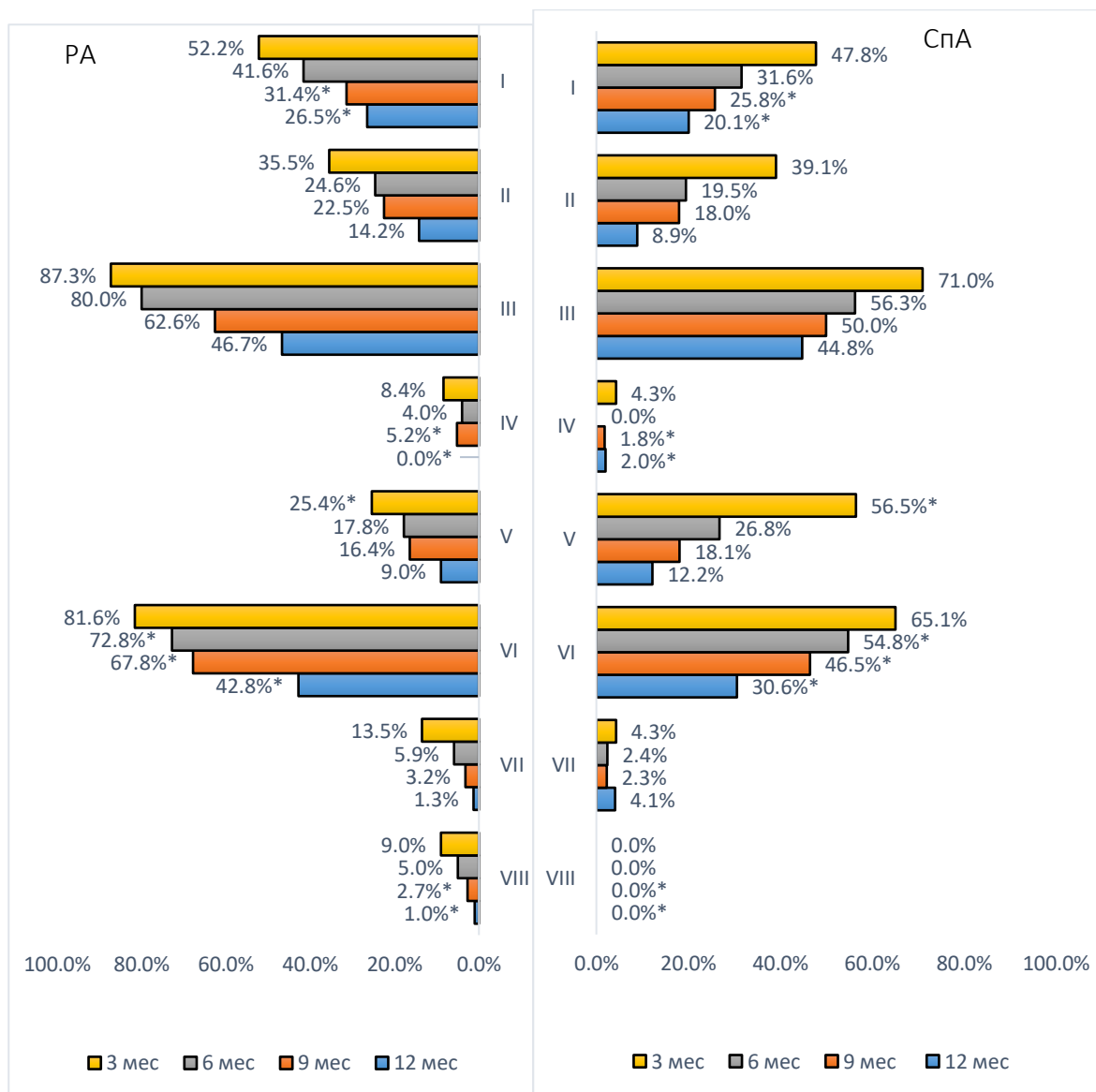


Рисунок 5 – Частота проявлений постковидного синдрома у пациентов с РА и SpA

Примечание. * $p < 0,05$ I-Одышка и снижение переносимости физической нагрузки/хронический кашель, II-Боли в груди/сердцебиение/отеки нижних конечностей; III-Усталость/мышечные боли/головная боль/когнитивные нарушения, IV-Нестабильное течение СД (ранее протекавшего стабильно) или выявление СД после перенесенного COVID-19, V-Выпадение волос или появление кожной сыпи, VI-Боль в суставах, VII-Потеря вкуса/обоняния, VIII-Сохранение повышенной температуры после НКИ, VIII-Сохранение повышенной температуры после НКИ.

Через 3 месяца после НКИ постковидный синдром встречался среди пациентов с PsA с частотой 64%, с AC – 58,8%. Пациенты с PsA чаще отмечали усталость, и/или мышечные боли, и/или головную боль, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения по сравнению с пациентами с AC (79,3% и 62,8%), выпадение волос или появление кожной сыпи чаще по сравнению с пациентами с РА (56,5% и 25,4%) ($p < 0,05$), (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с АС и ПсА

Жалобы	Через 3 мес. АС/ПсА (%)	Через 6 мес. АС/ПсА (%)	Через 9 мес. АС/ПсА (%)	Через 12 мес. АС/ПсА (%)
Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель	44,1/51,2	27,4/35,3	23,2/27,4	21,7/18,1
Боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей	42,1/37,4	23,1/16,8	20,1/15,3	12,5/6,9
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения	62,8/79,3*	51,7/60,2*	46,2/53,4	40,1/47,2
Нестабильное течение СД (ранее протекавшего стабильно) или выявление СД после перенесенного COVID-19	0/4,3	0/0	0/1,8	0/2
Выпадение волос или появление кожной сыпи	0/56,5	0/26,8	0/18	0/12
Боль в суставах	69,7/61,3	60,2/50,8	50,4/42,9	36,8/28,2
Потеря вкуса и/или обоняния	2,8/6,1	0/2,4	0/2,3	0/4,1

Примечание. * $p < 0,05$

У пациентов с РА и СпА с КТ-верифицированным поражением легких чаще встречались жалобы, характерные для постковидного синдрома в отличие от пациентов без поражения легких (76,2% и 58,7%, $p < 0,05$). Частота жалоб у пациентов достигала своего максимума на 3 месяца, к 9-12 месяцу была отмечена тенденция к снижению. Однако, частота встречаемости постковидного синдрома при тяжелом течении НКИ с ДН среди пациентов с РА и СпА была сопоставима 88,4% и 83,3%. Установлено, что частота развития постковидного синдрома зависела от вирусного поражения легких среди пациентов с РА и ПсА, так без поражения легких она составила 62,8% и 55,5% соответственно, с поражением легких 82,1% и 70,4% соответственно ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с литературными данными, где выявлено влияние более тяжелого течения COVID-19 на частоту встречаемости и характер течения постковидного синдрома среди пациентов с РА (M. Gianfrancesco et al., 2020). Постковидный синдром среди пациентов с ранними штаммами и штаммом Омикрон встречался с частотой 82,8% и 55,5% соответственно через 3 месяца после перенесенного COVID-19.

Выявлено влияние поражения легких после перенесенного COVID-19 на

проявления астении (t-критерий -3,1), тревоги ($p < 0,015$), депрессии ($p < 0,022$) и когнитивных нарушений ($p < 0,036$) через 3 месяца по сравнению с группой пациентов без пневмонии согласно опросникам HADS, HDRS, MMSE и ШАС на 3, 6 месяцы наблюдения. При проведении у пациентов с поражением легких ФВД и ЭхоКГ через 12 месяцев после перенесенной НКИ, отклонений выявлено не было.

Особенности течения РА, АС, ПсА в постковидном периоде

Среди пациентов с РА и ПсА до инфицирования НКИ индекс DAS28 составил $4,62 \pm 2,07$ и $3,2 \pm 2,79$ соответственно, что соответствовало умеренной степени активности. Среди пациентов с АС до инфицирования НКИ индекс BASDAI составил $4,82 \pm 1,184$, ASDAS – СРБ $2,4 \pm 1,04$, BASFI $4,46 \pm 1,18$, что соответствовало высокой степени активности заболевания. Наибольшее количество пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и высокой степенью активности приходилось через 3 месяца после перенесенного COVID-19 47 (57,8%) ($p < 0,05$), тенденция к снижению была выявлена через 9 месяцев после НКИ 46 (34,6%) ($p < 0,05$), (рисунок 6).

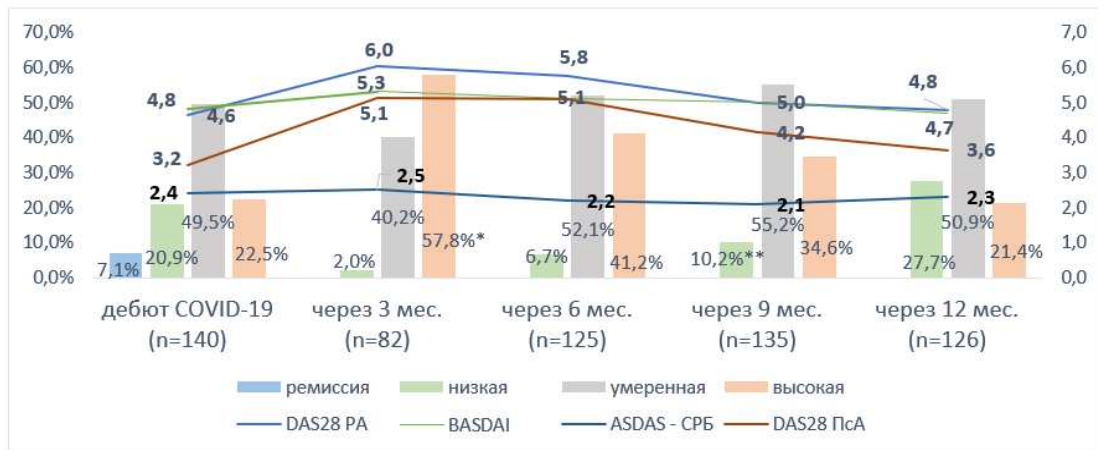


Рисунок 6 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 и в постковидном периоде
Примечание. * $p < 0,05$ при сопоставлении во время дебюта COVID-19 и через 3 мес. ** $p < 0,05$ при сопоставлении через 6 мес. и через 9 мес.

Среди пациентов с РА основными факторами риска, влияющих на повышение активности через 3 месяца, являлись: ССЗ (ОШ: 2,7, 95% ДИ: 1,04 – 5,89, $p < 0,05$), женский пол (ОШ: 2,6, 95% ДИ: 0,68 – 3,71, $p < 0,05$), вирусное поражение легких (ОШ: 2,1, 95% ДИ: 0,21 – 3,28, $p < 0,05$), высокая активность заболевания до НКИ (ОШ: 2,01, 95% ДИ: 0,06 – 3,7, $p < 0,05$). Среди пациентов с ПсА: его высокая активность до НКИ (ОШ: 2,2, 95% ДИ: 0,84 – 4,18, $p < 0,05$), исходная терапия ГКС (ОШ: 2,1, 95% ДИ: 1,02 – 4,7, $p < 0,05$). Более половины пациентов с ПсА (84,7%) отметили обострение псориаза после перенесенной НКИ, что существенно снижало качество жизни.

Риск обострений РА у пациентов с ДН через 3 месяца возрастал при наличии высокой активности самого заболевания до НКИ (ОШ: 3,14, 95% ДИ:

2,16– 4,12, $p < 0,05$), вирусного поражения легких (ОШ: 2,43, 95% ДИ: 1,06– 3,47, $p < 0,05$), ИМТ > 25 кг/м² и ССЗ (ОШ: 2,27, 95% ДИ: 1,21– 3,76, $p < 0,05$). Среди пациентов, перенесших ранние штаммы, активность РА и ПсА через 3 месяца возрастало при наличии вирусного поражения легких, возраста старше 55 лет, исходной терапии ГКС, ССЗ, при инфицировании штаммом Омикрон оказывало влияние вирусное поражение легких и ССЗ. На более поздних сроках наблюдения вне зависимости от тяжести течения НКИ и перенесенного штамма COVID-19 у пациентов с РА и СпА постковидные проявления, такие как усталость, мышечные и головные боли, когнитивные нарушения и астения являлись основными факторами риска сохранения высокой степени активности заболеваний ($p < 0,05$).

Таким образом, постковидный синдром чаще встречался при вирусном поражении легких среди пациентов с РА по сравнению с пациентами со СпА. Однако, при тяжелом течении НКИ с развитием ДН, частота встречаемости постковидного синдрома была сопоставима у пациентов с РА и СпА. На ранних сроках после перенесенной НКИ (3-6 месяцев) вне зависимости от тяжести течения и перенесенного штамма максимальное количество факторов риска обострений выявлено среди пациентов с РА. К тому же, пациенты с ПсА вне зависимости от тяжести течения НКИ имели больше факторов риска повышения активности заболевания по сравнению с пациентами с АС.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с РА по сравнению с пациентами со СпА чаще предъявляли жалобы на общую слабость (86,9% и 67,3%), повышение температуры тела (80,2% и 25,7%), сухой кашель (63,2% и 22,3%) и одышку (64% и 33,4%). Факторами риска, ассоциированными с развитием вирусного поражения легких, являлись обострение РА и ПсА до НКИ, прием системных ГКС в дозе ≥ 10 мг/сут, возраст старше 55 лет, повышенный ИМТ, ИБС, АГ, СД ($p < 0,05$).
2. Постковидный синдром у пациентов с РА и СпА встречался с частотой 67,8% (РА – 73,7%, ПсА – 64%, АС – 58,8%). Наиболее часто встречающимися жалобами являлись усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения и боль в суставах. Проявления постковидного синдрома достоверно снижались к 9 месяцу наблюдения - 49,3% ($p < 0,05$). Установлено, что вирусное поражение легких оказывало влияние на частоту развития постковидного синдрома среди пациентов с РА и ПсА.
3. Наибольшее количество пациентов с высокой степенью активности выявлено через 3 месяца после перенесенной НКИ – 57,8%. При этом, значительное увеличение индекса активности DAS28 было отмечено среди пациентов с РА исходно с 4,8 до 6,0 ($p < 0,05$) и ПсА исходно с 3,2 до 5,1 ($p < 0,05$), при АС не было существенного нарастания индексов активности BASDAI и

ASDAS – СРБ. Снижение высокой активности воспалительных заболеваний суставов было выявлено к 9 месяцу наблюдения – 34,6% ($p < 0,05$).

4. Частота обострений на ранних сроках после НКИ (3-6 месяцы) среди пациентов с РА зависела от течения COVID-19 – вирусного поражения легких, а также от течения самого РА – его высокой активности до НКИ, наличия ССЗ, женского пола. Среди пациентов с ПсА оказывали влияние его высокая активность и прием ГКС до НКИ. Среди пациентов с АС факторы риска обострений выявлены не были. На более поздних сроках наблюдения после НКИ (9-12 месяцев) риск сохранения высокой активности заболеваний был связан с такими постковидными проявлениями как астения, усталость, мышечные и головные боли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Течение COVID-19 среди пациентов с СЗСТ (смешанное заболевание соединительной ткани, системная склеродермия, системная красная волчанка, криоглобулинемический васкулит) было более тяжелым, по сравнению с пациентами с РА и СпА. Применение ритуксимаба до НКИ ассоциировалось с риском неблагоприятного исхода среди пациентов с СЗСТ и РА, что сохраняет необходимость проведения своевременной вакцинации от COVID-19.

2. Пациентам с РА и СпА, перенесшим COVID-19, рекомендуется диспансерное наблюдение в течение года, ежеквартальный осмотр требуется пациентам с РА и ПсА, имеющих исходно высокую активность заболевания, ССЗ и прием ГКС, ввиду высокой частоты развития постковидного синдрома и риска двукратного увеличения частоты обострений на ранних сроках после НКИ вне зависимости от тяжести течения инфекции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспектива дальнейшей разработки темы, посвящена особенностям развития постковидного синдрома у пациентов с РЗ, включая изучение механизмов патогенеза НКИ, разработку специальных методов лечения, позволяющих предотвратить постковидный синдром или ускорить восстановление пациентов с РЗ в постковидном периоде.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622221 Российская Федерация. База клинико-anamnestических данных пациентов с ревматическими заболеваниями, перенесших COVID-19 : № 2021622172 : заявл. 15.10.2021 : опубл. 21.10.2021 / В. Н. Мухамадиева, Н. Г. Шамсутдинова, С. А. Лапшина, Д. И. Абдулганиева ; заявитель Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Мухамадиева В.Н. Анализ течения COVID-19 у пациентов с псориатическим артритом в Республике Татарстан / В. Н. Мухамадиева, Ю. В. Полянских, Л. А.

Краснова // Сборник тезисов IX Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы». – Казань, 2022. – С. 860.

3. Астеновегетативные проявления у пациентов с псориатическим артритом после перенесенного COVID-19 / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S1. – С. 93.

4. Клинические характеристики постковидного синдрома с ревматическими заболеваниями в Республике Татарстан / В.Н. Мухамадиева, С.А. Лапшина, Н.Г. Шамсутдинова, А.С. Сагитова [и др.] // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». – Казань, 2022. – С.137

5. Анализ тревожно-депрессивных расстройств после перенесенного COVID-19 у пациентов с спондилоартритами в Республике Татарстан / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, С.А. Лапшина, Н.Г. Шамсутдинова // V съезд терапевтов Республики Татарстан. сборник тезисов. – Казань, 2022. – С. 51-52.

6. Анализ течения COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями в Республике Татарстан / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т. 60, № 5 S1. – С. 14-15.

7. Частота возникновения астеновегетативного синдрома у пациентов с ревматоидным артритом после перенесенного COVID-19 в Республике Татарстан / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S7. – С. 66-67.

8. Частота возникновения постковидного синдрома у пациентов со спондилоартритами / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова [и др.] // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2022». – Санкт-Петербург, 2022. – С. 98-100.

9. Особенности течения COVID-19 у пациентов с различными ревматическими заболеваниями / В.Н. Мухамадиева, Н.Г. Шамсутдинова, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Терапия. – 2023. – № 7. – С. 81-88.

10. Постковидный синдром у пациентов с ревматическими заболеваниями / В.Н. Мухамадиева, Н.Г. Шамсутдинова, Р.З. Абдракипов [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – № 7. – С. 452-459.

11. Постковидный синдром и его частота возникновения у пациентов с ревматоидным артритом / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 56.

12. Мухамадиева В.Н. Follow-up пациентов с ревматическими заболеваниями, перенесших COVID-19 / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». – Казань, 2023. – С. 174.

13. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622389 Российская Федерация. База клинико-anamнестических данных пациентов с ревматическими заболеваниями в постковидный период : №

2023622049 : заявл. 30.06.2023 : опубл. 13.07.2023 / В. Н. Мухамадиева, Н. Г. Шамсутдинова, Д. И. Абдулганиева ; заявитель Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

14. Сравнительный анализ течения COVID-19 и постковидного синдрома, вызванных ранними штаммами и штаммом омикрон, у пациентов с ревматическими заболеваниями / В.Н. Мухамадиева, Н.Г. Шамсутдинова, Т.Ю. Нуриахметова, Д.И. Абдулганиева // Медицинский алфавит. – 2023. – № 31. – С. 31-38.

15. Тревожно-депрессивные расстройства в рамках постковидного синдрома: что мы наблюдаем у пациентов с ревматоидным артритом? / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова // XVIII Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения». – г. Ростов-на-Дону, 2023. – С. 79-80.

16. Картина постковидного синдрома у пациентов с ревматоидным артритом, акцент на астеновегетативные проявления / В.Н. Мухамадиева // Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия : сборник тезисов по материалам научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2023. – С. 41.

17. Вирусная пневмония и астения в когорте пациентов с ревматическими заболеваниями, есть ли взаимосвязь? / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3. – С. 303-304.

18. Постковидный синдром у пациентов с ревматическими заболеваниями после COVID-19, вызванного штаммом Омикрон / В.Н. Мухамадиева // XVIII Национальный конгресс терапевтов. – Терапия. – 2023. – Т. 9, №7S. – С. 212.

19. Постковидный синдрома среди пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами: особенности течения / В.Н. Мухамадиева, Д.И. Абдулганиева, Н.Г. Шамсутдинова // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2023». – Санкт-Петербург, 2023. – С. 103-104.

20. Частота развития и характер течения постковидного синдрома у пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами / В.Н. Мухамадиева, Н.Г. Шамсутдинова, Т.Ю. Нуриахметова, Д.И. Абдулганиева // Практическая медицина. – 2024. – №4. – С. 142-150.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

HDRS – Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression)

MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination)

АГ – гипертоническая болезнь

АС – анкилозирующий спондилит

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВИГ – Временной инфекционный госпиталь

ГКС – глюкокортикостероиды
ДН – дыхательная недостаточность
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
НКИ – новая коронавирусная инфекция
НПВС- нестероидные противовоспалительные препараты
НРС – нарушение ритма сердца
ПсА – псориатический артрит
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания
СД – сахарный диабет
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СпА - спондилоартриты
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ФВД – функция внешнего дыхания
ФП – фибрилляция предсердий
ШАС – Шкала астенического состояния
ЭхоКГ - эхокардиография