

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Мухамадиева Венера Назиповна

**ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ  
РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

3.1.18. Внутренние болезни.

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук  
профессор Абдулганиева Д.И.

Казань – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	12
1.1. Течение COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями .....	12
1.2. Частота развития и особенности постковидного синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями.....	22
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	28
2.1. Дизайн исследования .....	28
2.2. Общая клиническая характеристика пациентов .....	29
2.3. Общая характеристика методов исследования .....	31
2.4. Статистические методы .....	35
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	36
3.1. Особенности течения COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями.....	36
<i>3.1.1. Сравнительный анализ течения COVID-19 среди пациентов с РА и СпА в зависимости от поражения легких .....</i>	<i>41</i>
3.2. Сравнительный анализ пациентов с РЗ и COVID-19, вызванного штаммом Омикрон и более ранними штаммами .....	58
3.3. Летальные исходы пациентов с РЗ от COVID-19.....	66
3.4. Частота формирования и течение постковидного синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов.....	69
<i>3.4.1. Сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов с РА и СпА и КТ-верифицированным поражением легких и без него.....</i>	<i>75</i>
<i>3.4.2. Сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов с РА, СпА и КТ-верифицированным поражением в зависимости от наличия ДН.....</i>	<i>82</i>
3.5. Сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов с РА, СпА, вызванного штаммом Омикрон и более ранними штаммами .....	87
3.6. Особенности течения воспалительных заболеваний суставов в постковидном периоде .....	94

<i>3.6.1. Сравнительный анализ течения РА, СпА в постковидном периоде в зависимости от наличия КТ-верифицированного поражения легких.....</i>	<i>100</i>
<i>3.6.2. Сравнительный анализ течения РА, СпА в постковидном периоде в зависимости от наличия ДН у пациентов с КТ-верифицированным поражением легких</i>	<i>104</i>
<b>3.7. Сравнительный анализ течения РА, СпА в постковидном периоде в зависимости от перенесенного штамма .....</b>	<b>107</b>
<b>ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>111</b>
<b>ГЛАВА 5. ВЫВОДЫ.....</b>	<b>118</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....</b>	<b>119</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>120</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>124</b>
<b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....</b>	<b>132</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

COVID-19 (от англ. Coronavirus disease 2019) — острое инфекционное заболевание, характеризующееся гетерогенным течением с развитием жизнеугрожающих осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома, острой дыхательной и полиорганной недостаточностью [39]. COVID-19 явился серьезным вызовом всему человечеству и уникальной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии и медицины.

В процессе развития пандемии COVID-19 вскрылось большое число значимо новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых одну из важных позиций занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) таких как: ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), подагрический артрит и системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Ревматические заболевания (РЗ) характеризуются прогрессирующей патологией суставов, мышц, костей и внутренних органов, что приводит к инвалидности, снижению качества и уменьшению продолжительности жизни [8].

По литературным данным, относительный риск развития новой коронавирусной инфекции (НКИ) severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) у пациентов с РЗ на 52% выше по сравнению с общей популяцией, к тому же выше вероятность смертельного исхода в среднем на 74% [76].

На течение COVID-19 у пациентов с РЗ влияют хорошо известные факторы риска: возраст, пол, сопутствующие заболевания и терапия РЗ [82]. Исходное применение большинства антиревматических препаратов не ведет к значимому повышению риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. По

данным регистра Глобального ревматологического альянса (C19-GRA), терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в частности прием метотрексата, азатиоприна, лефлуномида, а также биологическими БПВП (tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ )) были связаны с низкими шансами госпитализации [41,87].

Постковидный синдром был признан новым заболеванием в контексте инфекции SARS-CoV-2. Хотя его патогенез до конца не изучен, персистирующее воспаление от острой до развития аутоиммунной стадии играют решающую роль в его возникновении. Развитию постковидного синдрома также могут способствовать эндотелиопатия, коагулопатия, вегетативная, эндокринная, неврологическая дисфункция и вирусная персистенция [60]. В целом, можно отметить, что COVID-19 имеет сходство с аутоиммунными заболеваниями в клинических проявлениях, иммунных реакциях и патогенных механизмах. Устойчивые иммунные реакции участвуют в патогенезе обоих заболеваний [77].

Согласно литературным данным, на протяжении восьми месяцев после COVID-19 выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов (interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), TNF- $\alpha$ , granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), interleukin (IL)-17A, IL-6, IL1- $\beta$  и IL-13), циркуляция которых обуславливает развитие постковидных проявлений [57,79]. Помимо циркулирующих цитокинов в литературе описывают проявление усталости, утомляемости, нарушение сна, одышки с титром anti-nuclear antibodies (ANA)  $\geq$  1:160 через 5 месяцев и сохранение повышенного титра на протяжении 12 месяцев после перенесенного COVID-19 [42].

### **Степень разработанности темы исследования**

Изучение постковидного синдрома среди пациентов с РЗ представляет особую значимость в прогнозировании отдаленных последствий заболевания. Большинство исследований с оценкой частоты развития постковидного синдрома среди пациентов с РЗ проводилось на протяжении 3-6 месяцев после НКИ, где было выявлено существенное снижение качества жизни и работоспособности у

пациентов в этот промежуток времени. Развитие и течение постковидного синдрома, по литературным данным, варьирует от 25,9 до 67,9% [62]. Зафиксировано более 30 симптомов, наиболее частыми среди которых были усталость и слабость. Не было обнаружено существенной взаимосвязи между развитием постковидного синдрома и полом, возрастом, продолжительностью заболевания, наличием осложнений, связанных с COVID-19, и потребностью в кислородной поддержке [72]. По собственным данным Е.С. Аронова, Б.С. Белова и соавт. (2022г.), около 47,8% пациентов с РА, перенесших COVID-19, испытывали постковидный синдром. Данный синдром преимущественно был представлен слабостью, повышенной утомляемостью, снижением концентрации внимания, нарушениями сна, усилением артралгий и одышкой при физической нагрузке. Существенное снижение качества жизни, тревожно-депрессивные расстройства после перенесенного COVID-19 отмечали пациенты со СпА. Так, по данным S. Pastor Navarro и соавт. (2022г.), после COVID-19 показатели тревоги и депрессии составили 43,75% и 14,29% соответственно, выявлено увеличение числа нарушений сна на 43,75% [78].

Имеются единичные работы о течении РА и спондилоартритов (СпА) в постковидном периоде, однако и они охватывают кратковременный период наблюдения – до  $9,33 \pm 2,52$  мес. [2]. Согласно данным регистра НИИР/APP-COVID-19 у 40% пациентов с РЗ сообщили об ухудшении течения основного заболевания после НКИ [10]. Повышение активности РА выявлено у 80,2% пациентов, среди пациентов со СпА не наблюдалось существенного ухудшения активности заболеваниями после НКИ [81].

В настоящее время неясными остаются вопросы об особенностях клинических проявлений, тяжести постковидного синдрома у пациентов с РА, анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА). 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 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 на 3 месяц наблюдения (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**

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 целью



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. 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 полученных результатов**

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, 2022г.), Всероссийский конгресс с международным участием дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2022 (г. Санкт-Петербург, 2022г., диплом 3 степени), LXXI Всероссийская образовательная Интернет Сессия для врачей (онлайн, 2022г.), 29-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная 150-летию С.С. Зимницкого (г. Казань, 2023г.), VI Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», VI Всероссийская конференция молодых терапевтов (г. Казань, 2023г.), III Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических

заболеваниях» (г. Москва, 2023г.), Всероссийский конгресс с международным участием дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2023 (г. Санкт-Петербург, 2023г.)

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 20 работ, в их числе 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, зарегистрировано 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

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

### **Объём и структура диссертации**

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

### **Благодарность**

Диссертант благодарит коллектив отделения ревматологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», коллектив отделения ревматологии ГАУЗ «ГКБ №7 им. М.Н. Садыкова» г. Казани, коллектив временного инфекционного госпиталя (ВИГ) ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», ГАУЗ «ГКБ №7 им. М.Н. Садыкова» г. Казани за ценные советы в вопросах тактики ведения пациентов с РЗ и COVID-19.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Течение COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями

С момента своего первого появления, SARS-CoV-2 быстро охватил мир с накапливающимися мутациями и вариантами, появляющимися с частыми интервалами. Многие страны пережили более одной волны эпидемии, и, похоже, данная инфекция стала эндемической. Следовательно, можно ожидать будущих волн и сезонных вспышек инфекции [23].

Как известно, в основе патогенетического механизма COVID-19 лежит вирусная инфекция с поражением альвеолоцитов II типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В результате в разные временные промежутки от дебюта инфекции разворачивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообменной функции легких. Его клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. По морфологической сущности это поражение весьма сходно с обычной интерстициальной пневмонией, но обязательное присутствие тромбогеморрагического компонента придает ему специфические черты [17-19]. Шиповидные гликопротеины являются наиболее иммуногенными компонентами коронавируса, которые могут связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (АСЕ-2) для проникновения в клетку-хозяина. Распределение интенсивной экспрессии рецептора АСЕ-2 на поверхности клеток альвеолярного эпителия II типа, сердечных, почечных, кишечных и эндотелиальных клеток согласуется с пораженными органами-мишенями и клинической картиной инфекции COVID-19. После связывания с рецептором АСЕ-2 на клеточной поверхности с помощью гликопротеина spike он попадает в цитоплазму клетки, где высвобождает геном рибонуклеиновой кислоты (РНК) и реплицируется, что приводит к образованию новых вирусных частиц. Затем клетка распадается, и вирус распространяется на другие клетки.

Поскольку иммунная система распознает вирусные антигены, антигенпрезентирующие клетки обрабатывают эти антигены и представляют их как естественным киллерам, так и CD8-положительным цитотоксическим Т-клеткам в контексте основных тканевых антигенов гистосовместимости (МНС), как обычно. Эта презентация активирует как врожденный, так и адаптивный иммунитет, вызывая выработку большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов. У многих пациентов эта активация становится настолько массивной, что развивается цитокиновый шторм, который приводит к тромботической тенденции и полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, к смерти [52].

По современным представлениям в основе патогенеза тяжелого течения COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная “дисрегуляция” (“асинхронизация”) врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления, а также, вероятно, широкого спектра аутоантител [63]. Рассматривая иммунопатогенез COVID-19 и РЗ, стоит обратить особое внимание на существование взаимосвязи между воспалением и гиперкоагуляцией, которая составляет основу неоднородного патологического процесса, получившего название “тромбовоспаление” (“иммунотромбоз”) [9,23]. В настоящее время “тромбовоспаление” рассматривается как универсальный механизм развития как COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия), так и РЗ связано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, индуцирующих активацию и повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия) и активацией системы комплемента и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs) [63]. Такие реакции могут трансформироваться в аутоиммунитет [23]. В последующем было предложено мнение, что нейтрофильные внеклеточные ловушки являются причиной постковидного синдрома [10]. Для расшифровки природы взаимосвязи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием аутоиммунной патологии особый

интерес представляет изучение нарушений регуляции синтеза интерферонов (ИФН) I типа, участвующих в иммунопатогенезе как COVID-19, так и P3. Развитие тяжелого COVID-19 ассоциируется с аутосомально-рецессивными дефектами нескольких генов с “потерей функции” (loss-of-function), участвующих в сигнализации ИФН I типа, и образованием нейтрализующих антител к ИФН- $\alpha$ 2. Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-CoV-2 и аутоиммунитетом, получены в процессе углубленного иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19 [63].

Инфицирование COVID-19 приводит к различным симптомам в зависимости от этнической принадлежности, возраста и географического положения [70]. Лихорадка, сухой кашель, одышка, миалгия, усталость, тенденция к лейкопении и рентгенологические признаки прогрессирующей пневмонии, которая может вызвать острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), аналогичны клиническим и лабораторным результатам, наблюдаемым при инфекциях COVID-19, SARS-CoV и Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [36]. Пациенты с P3 имеют повышенный риск развития неблагоприятного исхода COVID-19. Относительный риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ на 52% выше по сравнению с общей популяцией, также выше вероятность неблагоприятного исхода после заражения COVID-19, причем вероятность смерти увеличивается на 74% по сравнению с пациентами без P3 [76]. В исследовании проведенное от имени Национальной службы здравоохранения Англии было выявлено, что летальность у пациентов с РА и псориазом на 14% выше, чем в популяции [18]. К тому же, по результатам крупных популяционных исследований из стран Европы, Америки и Южной Кореи, для пациентов с P3 характерно нарастание риска госпитализации и летального исхода в 1,14–1,5 и 1,19–1,9 раза соответственно. Кроме того, иммуносупрессивное лечение зачастую приходится приостанавливать при появлении какой-либо инфекционной патологии, что чревато обострением P3 в дальнейшем, после выздоровления [10]. Влияние активности P3 на исход COVID-19 имеет большое значение. Было выявлено, что умеренная или высокая степени

активности заболеваний были связаны с повышением риска смерти в два раза [44]. По данным А.С. Regierer и соавт. (2021 г.), высокая активность основного заболевания и прием глюкокортикостероидов (ГКС) были связаны с худшим исходом [87].

Для понимания особенностей течения, исходов НКИ, оптимизации тактики ведения пациентов при инфицировании SARS-CoV-2 был создан регистр C19-GRA [55]. При анализе базы данных C19-GRA было выявлено, что ведущими факторами риска госпитализации у больных РЗ с COVID-19 являлись возраст старше 65 лет (отношение шансов (ОШ) 2,56, 95% ДИ (доверительный интервал) 1,62–4,04), артериальная гипертензия (АГ) и другие ССЗ (ОШ=1,86, 95% ДИ 1,23–2,81), болезни легких (ОШ=2,48, 95% ДИ 1,55–3,98), СД (ОШ=2,61, 95% ДИ: 1,39–4,88); хроническая почечная недостаточность (ОШ=3,02, 95% ДИ: 1,21–7,54) [24]. Подтверждение вышесказанному имеется в работах J.L. Pablos и соавт. (2020 г.), где пожилой возраст, мужской пол, предшествующая коморбидная патология (ожирение, СД, АГ, ССЗ или заболевания легких) и наличие СЗСТ повышало риск тяжелого COVID-19 [39]. При анализе когорты из 3729 пациентов с РЗ, зарегистрированных в реестре C19-GRA до июня 2020 года (1105 (29,6%) из Северной Америки и 2315 (62%) из Европы), риск смерти был связан с возрастом, сопутствующей патологией и приемом ГКС  $\geq 10$  мг/сут. Результаты анализа показали, что связь применения ГКС с повышенным риском смерти может быть результатом использования ГКС на начальной стадии репликации вируса COVID-19, к тому же данная идея подтверждается наблюдением в исследовании RECOVERY, где выявлена тенденция неблагоприятного исхода среди пациентов, применявших дексаметазон, исходно не нуждающихся в оксигенотерапии [55].

На сегодняшний день в мире насчитывается порядка 20 млн. пациентов страдающих РА, которые как минимум один раз были инфицированы SARS-CoV-2 с начала пандемии в 2020 г. В ходе сравнительного когортного исследования клинического течения и исходов COVID-19, выполненного К.М. D’Silva и соавт. (2023 г.) в ряде регионов США с наибольшими эпидемиологическими показателями данной инфекции у пациентов с РЗ, среди которых преобладал РА,

чаще требовались лечение в условиях отделения интенсивной терапии и дополнительная оксигенация (ОШ=3,11, 95% ДИ: 1,07–9,05) [35]. В других исследованиях у больных РА также фиксировалось более тяжелое течение пневмонии, что подтверждалось данными лучевой диагностики [25], меньшая реактивность гуморального иммунитета после перенесенной инфекции [75], длительное выделение SARS-CoV-2 после клинического выздоровления [67] и высокая частота неблагоприятных исходов у получавших анти-В-клеточную терапию [37]. Некоторые исследователи выделяют факторы, ассоциирующиеся с ухудшением прогноза COVID-19 у пациентов с РА – это серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), наличие эрозивного артрита и интерстициальное поражение легких. Стоит отметить, что пациенты с РА, по сравнению с общей популяцией, были подвержены более высокому риску госпитализаций или летального исхода при инфицировании COVID-19 (ОШ 1,75 (95% ДИ 1,45–2,10)). Так, G. Figueroa-Parrá и соавт. (2022 г.), в ходе исследования показали, что у серопозитивных по РФ и АЦЦП пациентов, а также пациентов с активным эрозивным артритом имело место более высокий внутригрупповой риск вышеуказанных событий (ОШ=1,97, 95% ДИ 1,58–2,46) и (ОШ=1,93, 95% ДИ 1,41–2,63) соответственно. Кроме того, риск тяжелого течения COVID-19 был выше у пациентов с РА, осложненным интерстициальным поражением легких (ОШ=2,50, 95% ДИ 1,66–3,77) [74]. М.А. Gianfrancesco и соавт. (2021 г.) в своем исследовании отмечает повышенный риск госпитализации, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неблагоприятного исхода среди представителей негроидной расы (ОШ=2,74, 95% ДИ 1,90–3,95), латиноамериканцев (ОШ= 1,71, 95% ДИ 1,18–2,49) и монголоидов (ОШ=2,69, 95% ДИ 1,90– 3,95) по сравнению с европейцами [26].

Согласно данным C19-GRA, где наблюдали у 2869 пациентов влияние исходной терапии РА на течение COVID-19, у 78,6% из них, принимавших антиревматические препараты: абатацепт, ингибиторы IL-6, ингибиторы Janus kinase (JAK) и ингибиторы TNF- $\alpha$ , на момент постановки диагноза COVID-19



госпитализация не потребовалась. У пациентов, принимавших ритуксимаб или ингибиторы JAK, были значительно худшие исходы заболевания COVID-19 по сравнению с теми, кто принимал ингибиторы TNF- $\alpha$ . У тех, кто принимал абатацепт или препараты IL-6, результаты были не хуже, чем у тех, кто использовал ингибиторы TNF- $\alpha$ . Таким образом, исследование, в котором наблюдали самую большую на сегодняшний день выборку людей с РА и COVID-19, подтвердило результаты предыдущих исследований, предполагающих связь между использованием терапии, истощающей В-клетки, и худшими исходами COVID-19 [45].

В целом, пациенты с АС имеют более низкий риск инфицирования COVID-19 по сравнению с РА, возможно, из-за небольшого или почти полного отсутствия применения ГКС, признанных наибольшим фактором риска инфицирования у пациентов с РА [58,73]. Кроме того, пациенты с АС моложе и имеют меньшую частоту сопутствующих заболеваний, что снижает риск инфицирования. Еще один момент, заслуживающий особого внимания – это возможная защитная роль Human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) против COVID-19. Имеются данные, подтверждающие связь между HLA-B27 и более низкой вирусной нагрузкой, отсутствием долгосрочных проявлений после перенесенной НКИ [46,53]. В основе лежат механизмы, включая сложные пути выхода вируса из иммунодоминантных эпитопов CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Таким образом, HLA-B27 может оказывать защитный эффект против COVID-19, и, следовательно, у HLA-B27 позитивных пациентов может быть более низкая частота и менее тяжелое течение COVID-19 [47]. Вышесказанное подтверждается клиническими исследованиями, где было показано, что у большинства пациентов с АС COVID-19 протекает бессимптомно или с небольшим количеством симптомов, в легкой или среднетяжелой форме заболевания [22].

Согласно данным C19-GRA пациенты с АС и ПсА имели более тяжелые исходы COVID-19, чем люди, страдающие только с кожной формой псориаза. Более старший возраст, мужской пол, сопутствующая патология, высокая активность заболевания и прием ГКС были связаны с более тяжелым течением

COVID-19 среди пациентов с ПсА и АС. Использование ГИБП (IL-17, IL-23, IL12/23, TNF- $\alpha$ ) до инфицирования COVID-19, было связано с более низкими шансами неблагоприятного исхода COVID-19 [33]. По данным С. D. Lopes Marques и соавт. (2022 г.), использование лефлуномида при ПсА до COVID-19 ассоциировался с риском неблагоприятного исхода [47]. В исследовании S. Movassaghi и соавт. (2023 г.), с включением 40 пациентов с АС показало, что применение ингибитора TNF- $\alpha$  до COVID-19 может быть связано с уменьшением числа госпитализаций и смертности от COVID-19 [71]. Результаты двух международных реестров с включением 5045 случаев, среди которых 45,5% страдали ПсА, 36,3% АС, 18,3% имели только псориаз, показали, что госпитализация потребовалась 14,6% пациентам, у 1,8% зафиксирован летальный исход. К тому же, риск тяжелых исходов COVID-19 был выше у пациентов, перенесших заболевание в начале пандемии (до начала 2020 г.), по сравнению с более поздними датами инфицирования [33].

Известно, что у пациентов с РЗ наблюдается обострение основного заболевания во время и после инфекции SARS-CoV-2, к тому же у них могут развиваться новые аутоиммунные феномены [23]. Так, по данным ретроспективного исследования M. Liu M и соавт. (2020 г.), в ранние сроки (от 4 до 8 недель) после перенесенной НКИ наблюдалось обострение основного заболевания, что в большинстве случаев (72%) требовало госпитализации в стационар для интенсификации терапии [81]. Согласно данным регистра НИИР/APP-COVID-19, у 40% пациентов с РЗ сообщили об ухудшении течения основного заболевания после перенесенной НКИ [10]. Обострение суставного синдрома отмечено у 83,4% пациентов с РА, перенесших COVID-19. На момент госпитализации или амбулаторного приема высокая степень активности наблюдалась у 38,3% пациентов, средняя степень активности РА отмечена у 41,9% пациентов, а низкая активность выявлялась существенно реже - у 19,6% пациентов. В среднем через  $3 \pm 1,2$  месяца после COVID-19 зафиксировано нарастание лабораторной активности РА: увеличение средних значений С-реактивный белок (СРБ) относительно исходных (с  $26,08 \pm 0,92$  до  $31,28 \pm 6,34$  мг/л)

и РФ (с  $29,5 \pm 10,12$  до  $50,1 \pm 11,64$  ед/мл) [43,81]. По данным перекрестного исследования C.D.L. Marques и соавт. (2022 г.), с включением 229 человек с АС, 118 с ПсА, не наблюдалось существенной разницы в активности заболевания до включения в исследование по сравнению с контрольной группой, а также ухудшения активности заболеваниями после COVID-19. Что касается показателей активности заболевания АС до и после COVID-19 статистически значимой разницы не наблюдалось, не было существенных различий в отношении обострений периферического артрита, энтезита или увеита между пациентами с АС и контрольной группой. Сравнивая активность ПсА до COVID-19 и после выздоровления, не было обнаружено статистически значимой разницы в отношении активности заболеваний [47].

В литературе изучались временные тенденции в исходах COVID-19 среди пациентов с РЗ. По данным Y. Kawano, и соавт. (2022 г.) исходы COVID-19 у пациентов с РЗ улучшились с начала пандемии по сравнению с более поздними датами, в частности, в эпоху Омикрона выявлено снижение риска госпитализации на 71% по сравнению с ранними штаммами. Несмотря на полученные данные, абсолютное число случаев тяжелой формы COVID-19 было таким же, как и при других волнах инфекции [80]. По результатам обзора греческого реестра COVID-19, С. Paragoras и соавт. (2023 г.), приобретение широкомасштабного иммунитета против SARS-CoV-2, особенно в результате вакцинации, а также доминирование штамма вируса Омикрон, были определяющими факторами сокращения числа госпитализаций и смертей у пациентов с РЗ, как и среди населения в целом [65].

В условиях пандемии COVID-19 возникли вопросы, связанные с применением антиревматической терапии при РЗ. Ранее было показано, что на фоне приема БПВП и особенно генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) у пациентов с РЗ нарастает частота инфекций верхних и нижних дыхательных путей. С другой стороны, хорошо известно, что достижение и сохранение контроля над активностью РЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций [10].

По данным C19-GRA, применение гидроксихлорохина не было связано с госпитализацией [52], более высокие шансы госпитализации и смерти были связаны с длительным приемом преднизолона в дозе более 10 мг/сут. [41]. На популяционном уровне терапия ГКС также была связана с повышенным риском госпитализации и неблагоприятного исхода [85].

Исходное применение большинства БПВП не ведет к значимому повышению риска тяжелого течения COVID-19. По данным регистра C19-GRA, монотерапия БПВП, в частности прием метотрексата, азатиоприна, лефлуномида, а также ГИБП (ингибиторы TNF- $\alpha$ ) были связаны с низкими шансами госпитализации [41,87]. Из-за структуры базы данных C19-GRA невозможно сделать вывод о том, связано ли это наблюдение с более высоким, чем ожидалось, уровнем смертности у пациентов, не получающих БПВП, или с защитным эффектом ГИБП. К тому же, А.С. Regierer и соавт. (2021 г.) в своем исследовании выявила лучший исход инфекции SARS-CoV-2 среди пациентов, получающих ингибиторы TNF- $\alpha$ , по сравнению с пациентами, применяющих метотрексат [87].

Иммунодепрессанты (микофенолат мофетил, азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин), ингибиторы JAK и ритуксимаб независимо ассоциировались с худшим исходом. Величина повышенного риска неблагоприятного исхода была четко определена по сравнению с использованием ингибиторов TNF- $\alpha$ . Вероятность госпитализации и смертельного исхода при лечении ритуксимаба был очевиден (ОШ= 4,15, 95% ДИ 3,16–5,44) [87].

Развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома послужило основанием для репозиционирования (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения РЗ [87]. Существование общих иммунопатологических механизмов и подходов к фармакотерапии при COVID-19 и РЗ определяет уникальное место ревматологии среди медицинских специальностей, вносящих вклад в борьбу с пандемией COVID-19 [13]. В настоящее время многочисленные исследования свидетельствуют о том, что гидроксихлорохин не предотвращает инфекцию

COVID-19 и не улучшает исходы при легком, умеренном или тяжелом COVID-19, к тому же гидроксихлорохин имеет известные побочные эффекты, включая удлинение QT, и один из крупнейших исследований предположил, что использование гидроксихлорохина может быть связано с более низкой выживаемостью [12,41].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе РЗ и COVID-19, большое значение придается IL-6, а его ингибирование с использованием моноклональных антител к IL-6 рецепторам (тоцилизумаб, сарилумаб) или IL-6 (олокизумаб) рассматривается как одно из важнейших направлений фармакотерапии COVID-19-ассоциированного «гипервоспалительного» синдрома. По данным многочисленных исследований и их мета-анализов, применение тоцилизумаба ассоциировалось с тенденцией к улучшению функции легких, снижением потребности в ИВЛ и летальности у пациентов с тяжелым COVID-19 [63]. Важное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с применением ингибитора JAK 1/2 барицитиниба – «таргетного» противовоспалительного ревматического препарата, высокая эффективность которого показана при РЗ [21]. Барицитиниб, ингибируя активность JAK1/2, подавляет сигнализацию широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, в том числе IL-2, IL-6, IL-10 и гранулоцитно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), участвующих в развитии гипервоспалительного синдрома при COVID-19. Кроме того, барицитиниб обладает способностью блокировать AP2-ассоциированную протеинкиназу, что предотвращает инфицирование SARS-COV-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [31]. Данные исследования АСТТ-1 свидетельствуют о том, что комбинированная терапия барицитинибом и ремдесивиром обладает высокой эффективностью, по сравнению с монотерапией ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления ( $p=0,03$ ) и уменьшения летальности [48]. Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» и иммунорегуляторного цитокина – IL-1 – во многом определяет «перекрест» между механизмами, лежащими в основе

аутоиммунитета и аутовоспаления, при многих ИВЗ. В качестве перспективной мишени рассматривается IL-1b – ключевой патогенетический медиатор аутовоспалительных заболеваний человека. В серии открытых исследований продемонстрирована эффективность ингибиторов IL-1b (моноклональных антител к IL-1b – канакинумаба) или IL-1 $\alpha$ /b (рекомбинантного антагониста рецептора 1 (IL-1) – анакинры) у пациентов с COVID-19. Однако, результаты рандомизированного клинического исследования CORIMUNO-ANA-1 не подтвердили эффективность анакинры у пациентов со среднетяжелой и тяжелой COVID-19 пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом. Предварительные результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CAN-COVID также не подтвердили эффективность терапии канакинумабом у пациентов с COVID-19 пневмонией и гипервоспалительным синдромом [63].

## **1.2. Частота развития и особенности постковидного синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями**

В 2020 году было опубликовано руководство, разработанное совместно NICE, Шотландской межвузовской сетью руководящих принципов (SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (RCGP), содержащее рекомендации по уходу во всех медицинских учреждениях для взрослых, детей и молодых людей, у которых появились новые или продолжающиеся симптомы через 4 недели или более после начала острого COVID-19 [49].

Постковидный синдром признан новым заболеванием в контексте инфекции SARS-CoV-2. Хотя его патогенез до конца не изучен, персистирующее воспаление от острого заболевания до развития аутоиммунитета играют решающую роль в его возникновении. Помимо механизма опосредованному аутоиммунным путем, развитию постковидного синдрома могут способствовать эндотелиопатия, коагулопатия, вегетативная, эндокринная, неврологическая дисфункция и вирусная персистенция [6,60]. 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 [20,77].

Согласно литературному обзору, на протяжении 8 месяцев после COVID-19 выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов (IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, IL-17A, IL-6, IL-1 $\beta$  и IL-13), циркуляция которых обуславливает развитие постковидных проявлений [57,79]. Исследования, проведенные среди населения, показали связь между высокими концентрациями СРБ, IL-6 и TNF- $\alpha$  с тревожно-депрессивными расстройствами и когнитивными симптомами в постковидном периоде [50,64]. Стойкая дисрегуляция IL-6 может способствовать утомляемости, нарушению сна, депрессии и беспокойству, после перенесенного COVID-19 [60-61]. В частности, у пациентов со СПА были повышены уровни цитокинов, ассоциированных с провоспалительными Т-клетками, такие как IL-17A, IL-12 и Stem Cell Factor (SCF) после перенесенного COVID-19 [56,69]. Помимо циркулирующих цитокинов в литературе описывают проявление усталости, утомляемости, нарушение сна, одышки с титром ANA  $\geq 1:160$  через 5 месяцев и сохранение повышенного титра на протяжении 12 месяцев после перенесенного COVID-19 [42]. Иммунная дисрегуляция является одной из причин постковидного синдрома. С.А. Саñas и соавт. (2020 г.) предположили, что развитие аутоиммунных состояний после заражения COVID-19 может быть связано с временной иммуносупрессией врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к потере самотолерантности или неадекватным восстановлением иммунитета у генетически восприимчивых лиц [32]. Персистенция аутоантител в организме может влиять на клинические фенотипы при постковидном синдроме и развитие аутоиммунитета [84]. Наличие аутоантител к различным аутоантигенам было описано у пациентов с COVID-19. Есть сообщения о тяжелых случаях COVID-19 с аутоантителами к SSA/ Ro, кардиолипину, бета-1 гликопротеину I, а также положительными ANA. P. Bastard и соавт. (2020 г.) дополнительно сообщили об аутоантителах к IFN I типа у пациентов с COVID-19, которые были связаны с тяжелым течением COVID-19, но не легким заболеванием [28,29,34]. Хотя природа аутоантигенов, распознаваемых аутоантителами,

разнообразна, общей характеристикой COVID-19 является выработка ANA, которые появляются во время острой инфекции и могут циркулировать длительное время.

SARS-CoV-2 ведет не только к развитию острых интерстициальных поражений легких, васкулопатий с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, почек и других органов, но и сохранению и формированию различных патологических состояний после выздоровления. В перечень постковидных проявлений входят многие другие проявления такие как: артралгии, артриты, миалгии, васкулиты с поражением сосудов различного калибра, антифосфолипидный синдром (АФС), болезнь Кавасаки, а также целый ряд иммунологических маркеров (антифосфолипидные антитела, антинуклеарные факторы и др.), которые характерны для широкого круга РЗ [4,14,17,40,86].

Изучение постковидного синдрома среди пациентов с РЗ представляет особую значимость в прогнозировании отдаленных последствий заболевания. Большинство исследований проводилось на протяжении полугода после НКИ и выявило существенное снижение качества жизни и работоспособности у пациентов в этот период наблюдения. Развитие и течение постковидного синдрома, по литературным данным, варьирует в широких пределах: от 25,9% до 67,9% [62]. По данным результатам S. Vatibay и соавт. (2022 г.) включающее 53 пациента с РЗ, постковидный синдром наблюдался у 36 (67,9%) пациентов. У двадцати двух (41,5%) из них было три или более симптомов; 14 (26,4%) был один или два симптома. Зафиксировано более тридцати симптомов, наиболее частыми среди которых были усталость и слабость. Не было обнаружено существенной взаимосвязи между развитием постковидного синдрома и полом, возрастом, продолжительностью заболевания, наличием осложнений, связанных с COVID, и потребностью в кислородной поддержке, за исключением курения, которое показало защитный эффект [72].

По собственным данным исследований Е.С. Аронова, Б.С. Белова и соавт. (2022 г.) с включением 32 пациентов с РА, было выявлено, что пациенты с более



высокой активностью РА чаще отмечали усиление артралгии как симптома COVID-19. Около 47,8% пациентов с РА, перенесших COVID-19, испытывали постковидный синдром. Данный синдром преимущественно был представлен слабостью, повышенной утомляемостью, снижением концентрации внимания, нарушениями сна, усилением артралгий и одышкой при физической нагрузке. В среднем каждый пациент во время визита ревматолога отмечал 10 (6,5; 12,0) симптомов постковидного синдрома одновременно [38]. M.S. Petersen и соавт. (2021 г.) сообщили, что при среднем времени наблюдения в течение 125 дней 53% пациентов с РА, перенесших COVID-19, указывали на персистенцию симптомов, из которых чаще всего встречались повышенная утомляемость, anosmia и артралгия [68]. Отмечено, что средний возраст, сопутствующие заболевания, более тяжелое течение COVID-19 оказывали влияние на частоту и характер течения постковидного синдрома среди пациентов с РА [43].

В литературе имеются небольшое количество публикаций, посвященных течению постковидного синдрома среди пациентов с АС. Согласно результатам исследования Н. Абдурахмановой (2022 г.) с включением 98 пациентов, выявлено выраженное ограничение функциональной активности и нарушение двигательных функций у пациентов с АС, перенесших COVID-19, по сравнению с группой, у которой не было НКИ ( $p < 0,05$ ). При исследовании качества жизни по опроснику SF-36 было выявлено снижение физической активности, выраженный болевой синдром и значительное нарушение психологического состояния пациентов основной группы с АС по сравнению с группой, не перенесших COVID-19 ( $p < 0,05$ ) [22].

Существенное снижение качества жизни, тревожно-депрессивные расстройства после перенесенного COVID-19 отмечали пациенты с ПсА. Так, по данным S. Pastor Navarro соавт. (2022 г.), с включением 32 пациентов с диагнозом ПсА исходно, до инфицирования COVID-19, у 18,75% пациентов наблюдалась тревога, у 6,25% - депрессия. В той же группе пациентов после COVID-19 показатели тревоги и депрессии составили 43,75% и 14,29% соответственно. С бессонницей до COVID-19 страдали 12,5% пациентов, выявлено увеличение

числа нарушений сна на 43,75% в той же исследуемой группе. Что касается связи между изменениями усталости, тревоги, депрессии и качества сна и исходными характеристиками, то после COVID-19 наблюдалось усиление тревоги и ухудшение качества сна, которые были связаны с исходной тревожностью и исходным качеством сна соответственно [78].

Современные представления о психиатрии показывают, что воспаление играет важную роль в патогенезе таких расстройств, как депрессия и тревога. Страх риска для здоровья, стресс, социальная изоляция, тревога, активность основного заболевания и бессонница во время пандемии могли повысить риск депрессии или усугубить симптомы депрессии у пациентов с РЗ. В исследовании A. Adnine и соавт. (2021 г.) с включением 307 пациентов, из расстройств психического здоровья были бессонница (34,9%), тревога (33,2%) и депрессия (24,4%). Тревога была связана с низким ежемесячным доходом (ОШ=1,79, 95% ДИ 1,07-3,01;  $p<0,026$ ), более высокой числовой шкалой оценки боли (ОШ=1,795, 95% ДИ 1,074 - 2,994;  $p<0,026$ ). Депрессия была связана с обострением РА (ОШ=1,86, 95% ДИ 1,06- 3,26;  $p<0,03$ ) [29]. По данным A. Gastelum-Strozzi и соавт. (2022 г.) влияние на психическое здоровье COVID-19, описанное в группе пациентов с РЗ, согласуется с тем, о котором сообщалось в других исследованиях, в которых было обнаружено усиление симптомов тревоги (43%) и депрессии (25%). Что касается негативных чувств и эмоций, то в литературе немало сказано, что у пациентов с РЗ наблюдается иная, более интенсивная картина, по сравнению с общей популяцией, что может быть истолковано как более сильное страдание [66].

Вероятными исходами постковидного синдрома при РЗ являются: полная обратная динамика суставного синдрома у пациентов с поствирусными артритами, дебют либо обострение РЗ, а также ухудшение течения коморбидной патологии: ГБ, ИБС, ХСН, СД, хронической болезни почек [11].

Таким образом, у пациентов с РЗ постковидный синдром встречается чаще и протекает тяжелее, чем у населения в целом. Остается ряд нерешенных вопросов, среди которых частота и течение постковидного синдрома в течение

длительного времени (12 месяцев), течение РЗ в постковидном периоде и выявление факторов риска, влияющие на активность РЗ, а также особенности течения РА, АС, ПсА после перенесенного COVID-19. Изучение этих вопросов позволит улучшить тактику ведения пациентов с РЗ в постковидном периоде.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование проведено на базе кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Набор пациентов производился на базе ВИГ и ревматологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» и Государственного автономного учреждения здравоохранения "Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова" г. Казани, в период с апреля 2020 года по сентябрь 2022 года.

Научная работа получила одобрение локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отбор пациентов в исследование проводили в соответствии с разработанными критериями включения и исключения.

#### **Критерии включения в исследование были следующие:**

- пациенты мужского и женского пола старше 18 лет;
- наличие установленного диагноза РА (в соответствии с классификационными критериями РА ACR/EULAR 2010 г.), AC (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984 г.)), PsA (в соответствии критериями CASPAR 2006 г.);
- наличие установленного диагноза COVID-19 (на основании временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению НКИ) [1];

- 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.

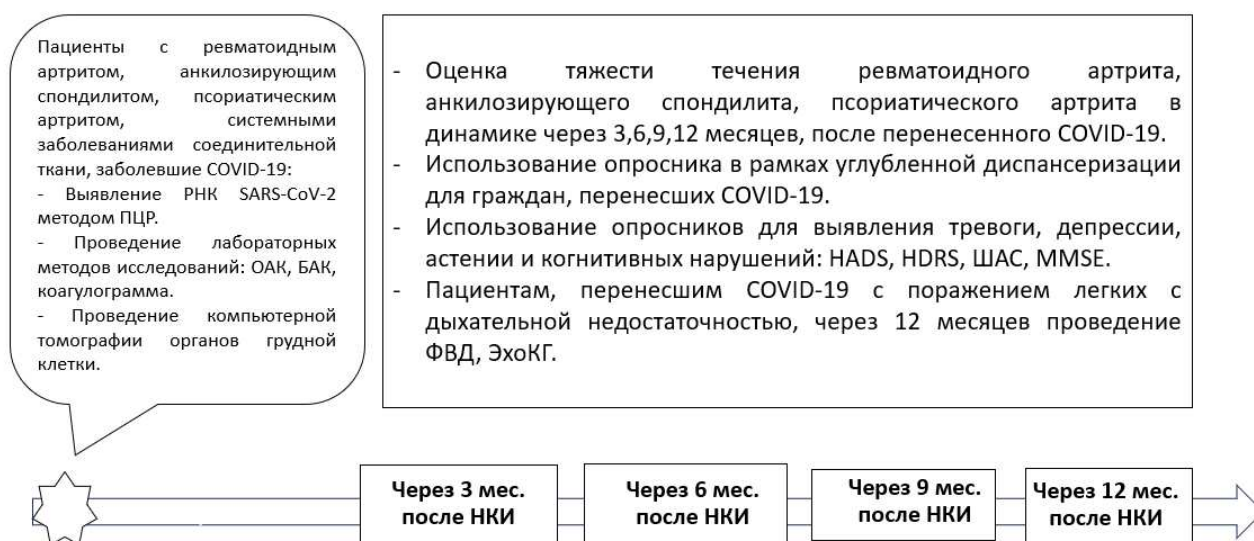


Рисунок 1 - Дизайн исследования

## 2.2. Общая клиническая характеристика пациентов

В исследование было включено 295 пациента с верифицированными диагнозами РА (n=193, 65,4%), АС (n=47, 16%), ПсА (n=39, 13,2%), СЗСТ (n=16, 5,4%). Гендерное распределение участников исследования выглядело следующим образом: 77 пациентов – мужчин (26,2%), 218 – женщины (73,8%). Средний возраст больных составил 61,32 [55,25;69] лет.

Средняя продолжительность симптомов РЗ на момент включения пациентов в исследование составила 14,06 [8;17,5] лет. Средний ИМТ составил  $26,2 \pm 3,21$  кг/м<sup>2</sup>. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов		РА n=193	СпА n=86		СЗСТ n=16
			АС n=47	ПсА n=39	
пол	мужчины	25 (12,9%)	33 (70,2%)	12 (30,7%)	2 (12,5%)
	женщины	168 (87,0%)	14 (29,7%)	27 (69,2%)	14 (87,5%)
Возраст, лет		60,35±9,5	46,8±11,2	47,5 ±9,1	62,35±4,6
Продолжительность симптомов РЗ, лет		10,5±6,5	12,9±5,4	8,2±3,4	15,7±9,2
Клинико-лабораторная ремиссия РЗ		29 (15%)	6 (12,8%)	8 (20,5%)	-
Активность РЗ (отсутствие ремиссии)		164 (85%)	41 (87,2%)	31 (79,5%)	16 (100%)

Распределение СЗСТ среди пациентов было следующим: смешанное заболевание соединительной ткани – у 4 (25%) пациентов, АНЦА - ассоциированный системный васкулит у 4 (25%), системная склеродермия – у 4 (25%), системная красная волчанка (СКВ) – у 2 (12,5%), дерматомиозит – у 1 (6,25%), криоглобулинемический васкулит – у 1 (6,25%).

Распределение активности РЗ до НКИ среди пациентов выглядело следующим образом: среди пациентов с РА 36 (18,6%) пациентов с низкой, 81 (43,5%) со средней, 44 (22,8%) высокой степенями активности. Среди пациентов с АС: с низкой 10 (21,2%), высокой 20 (42,5%) и очень высокой 11 (23,4%) степенями активности. Среди пациентов с ПсА 9 (23,0%) пациентов с низкой, 17 (43,5%) со средней, 5 (12,8%) с высокой степенями активности. Среди пациентов с СЗСТ пациенты находились преимущественно в умеренной степени активности 11 (68,7%) и высокой степени активности 5 (31,2%).

Среди пациентов с РА положительный РФ был выявлен у 162 (84%), АЦЦП ассоциированный артрит у 93 (48,1%) пациентов. Эрозивный артрит на момент дебюта НКИ зафиксирован у 153 (79,2%) пациентов.

Более половины пациентов (51,8%) имели, по крайней мере, одну сопутствующую патологию помимо РЗ. Наиболее распространенными среди них были 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 (ОНМК) в анамнезе (n=18; 6,1%), онкологические заболевания (n=18; 6,1%), нарушение ритма сердца (НРС), пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) (n=9; 3% и n=8; 2,7% соответственно), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) (n=7; 2,38%)

Терапевтический подход к ведению пациентов определялся активностью и характером течения РЗ. В зависимости от этого основными используемыми лекарственными средствами были нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (n=202; 68,4%), ГКС (n=140; 47,4%), БПВП – метотрексат (n=168; 56,9%), лефлуномид (n=22; 7,4%), сульфасалазин (n=22; 7,4%), гидроксихлорохин (n=15; 5,0%), ГИБП (n=32; 10,8%), азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфан (n=1; 0,3%). Распределение применявшихся ГИБП среди пациентов было следующим: ритуксимаб – 12, секукинумаб – 5, абатацепт – 4, адалимумаб, апремиласт, тоцилизумаб, цэртолизумаб пэгол – по 2 человека, белимумаб, барицитиниб и нетакимаб – по 1 человеку.

Полный период наблюдения составил 13 [12;15] месяцев после включения в исследование.

### **2.3. Общая характеристика методов исследования**

Всем пациентам был проведен полный сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование.

Клинико-лабораторная ремиссия выставлялась на основании жалоб, объективного осмотра пациента (отсутствия симптомов заболевания, синовитов,

утренней скованности на момент осмотра) и нормальных острофазовых показателей воспаления в течение двух последних визитов к ревматологу.

Оценка активности РА, ПсА производилась при помощи международных индексов степеней активности DAS28 (Disease Activity Score-28) [30]. При значениях DAS28 менее 2,6 выставлялась ремиссия, от 2,6 до 3,2 – низкая активность заболевания, от 3,2 до 5,1 – умеренная активность заболевания, более 5,2 – высокая активность заболевания. Обострение при РА и ПсА выставлялось на основании показателя DAS28 и отсутствия его уменьшения менее чем на 0,6 от исходных значений.

Для оценки активности АС использовался индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS – СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [59]. Расчет данных индексов проводился согласно рекомендациям ASAS. Для оценки функции позвоночника применялся индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [27]. Индекс BASDAI более 4 соответствовал высокой степени активности; градация активности АС по ASDAS выглядело следующим образом: при значениях менее 1,3 – неактивное заболевание, от 1,3 до 2,1 – низкая активность, от 2,1 до 3,5 – высокая активность, более 3,5 – очень высокая активность заболевания; функциональные нарушения считались выраженными при счете BASFI более 4. Обострение при АС выставлялось при повышении ASDAS  $\geq 2,1$  на протяжении четырех недель и/или увеличения BASDAI на  $\geq 2$  или BASDAI  $\geq 4$  по сравнению с началом заболевания.

Всем пациентам, заболевшим COVID-19, проводилось клиническое обследование, объективный осмотр, сбор анамнеза, в том числе эпидемиологического, лабораторные и инструментальные методы диагностики, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР)-тест на SARS-CoV-2. Пациентам с клиническими признаками среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 проводилось РКТ органов грудной клетки (ОГК), с выявлением объема обнаружений, коэффициента обнаружений, коэффициента матового стекла, коэффициента уплотнений, общего процента поражения обоих легких, количества срезов, на которых обнаружены патологии, процентного соотношения



положительных срезов к общему количеству срезов, периферийных обнаружений, общего процента поражения легких по типу матового стекла, общего процента консолидаций легких.

Диагноз COVID-19 был установлен в соответствии временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению НКИ (версия 16 от 18.08.2022) [16]. 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, перенесших COVID-19, были определены 2 периода: 1-ый 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-ой период – с января 2022 г. — появление штамма «Омикрон» (Omicron, B.1.1.529) [7,19]. Согласно данным Роспотребнадзора Республики Татарстан, COVID-19 был вызван соответствующими штаммами в анализируемые периоды.

Характер течения воспалительных заболеваний суставов оценивался через 3, 6, 9, 12 месяцев после перенесенного COVID-19.

Оценка развития и частоты возникновения постковидного синдрома проводилась на 3, 6, 9, 12 месяцев после перенесенного COVID-19. Развитие постковидного синдрома определялось в соответствии с анкетой, используемой при углубленной диспансеризации для граждан, перенесших НКИ [84]. Проводились клинический осмотр пациентов, анкетирование в соответствии с опросником, используемым в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19, 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 (Hospital Anxiety and Depression Scale, (HADS)). Интерпретация результатов: 0-7 баллов - «норма» (отсутствие

достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 баллов - «субклинически выраженная тревога / депрессия», 11 баллов и выше - «клинически выраженная тревога / депрессия» [88].

Для оценки депрессии шкала Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS). Интерпретация результатов теста: 0-7 – норма, 8-13 – лёгкое депрессивное расстройство, 14-18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести, 19-22 – депрессивное расстройство тяжелой степени, более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени [83].

Для диагностики астенического состояния использовалась шкала астенического состояния (ШАС). Интерпретация результатов теста: 30-50 баллов – «отсутствие астении», 51-75 баллов – «слабая астения», 76-100 баллов – «умеренная астения», 101-120 баллов – «выраженная астения» [3].

Для исследования выраженности когнитивных нарушений использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE). Интерпретация результатов теста: 29-30 баллов – нет нарушений, 28 баллов – легкие когнитивные нарушения, 25-27 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 20-24 балла – легкая деменция, 10-19 баллов – умеренная деменция, <10 баллов – тяжелая деменция [54].

Пациентам, перенесшим COVID-19 с поражением легких, на 12 месяц после перенесенного COVID-19, были проведены оценка функции внешнего дыхания (ФВД) (объем форсированного выдоха за секунду (ОФВ1), форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), ОФВ1/ФЖЕЛ), эхокардиография (ЭхоКГ) (конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), движение МЖП, масса миокарда (ММ) ЛЖ, определение геометрической модели ЛЖ, размеры правого желудочка (ПЖ), ЛП, просвет корня аорты, восходящий отдел аорты, дуга аорты, фракция выброса (ФВ)).

## 2.4. Статистические методы

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 в соответствии с современными рекомендациями по анализу медицинских данных. Для описания качественных номинальных признаков определяли их абсолютные и относительные частоты. Нормальность распределения подтверждали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Если распределение было нормальным, то результаты были представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. В этом случае для сравнения групп по количественным признакам использовался параметрический метод с вычислением  $t$ -критерия Стьюдента для независимых групп (в предположении равенства дисперсий в группах). Если распределение отличалось от нормального, данные были представлены в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [ $Q1$ ;  $Q3$ ], где  $Q1$  – 25 квартиль,  $Q3$  – 75 квартиль. В этом случае о достоверности межгрупповых различий судили по  $U$ -критерию Манна-Уитни, а при парных измерениях – критерий Уилкоксона.

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

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Особенности течения COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями

В исследование было включено 295 пациентов с диагнозами РА – 193, СПА 86 (среди которых АС 47, ПсА 39), СЗСТ 16 пациентов, перенёвших верифицированную НКИ.

Доминирующим симптомом среди исследованных пациентов оказалась общая слабость – 77% случаев. Фебрильная лихорадка и одышка регистрировались в 54 и 52% случаях соответственно, сухой кашель – в 43%, боль в грудной клетке и озноб – в 20%, anosmia/гипосмия – в 10%, тошнота – в 10%, головные боли – в 6% (рисунок 2).

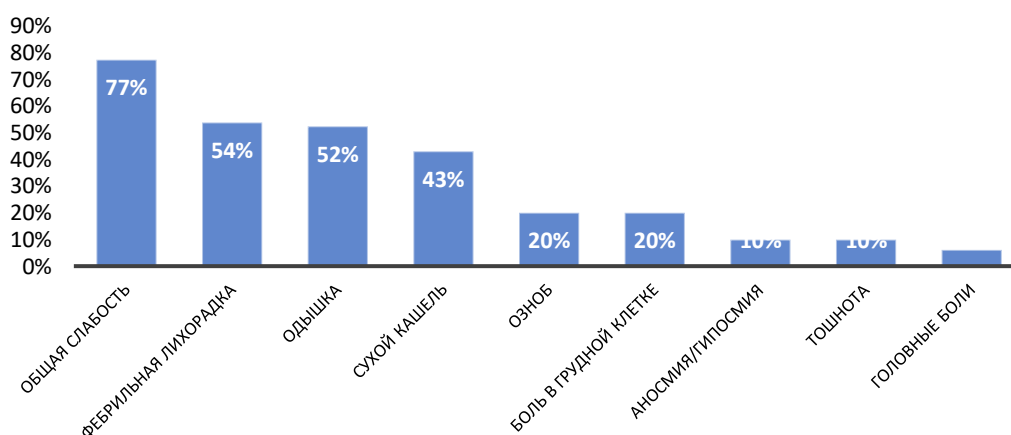


Рисунок 2 – Частота встречаемости симптомов COVID-19 среди исследованных пациентов с РЗ

Пациенты с РА по сравнению с пациентами со СПА достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) 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%), (рисунок 3).

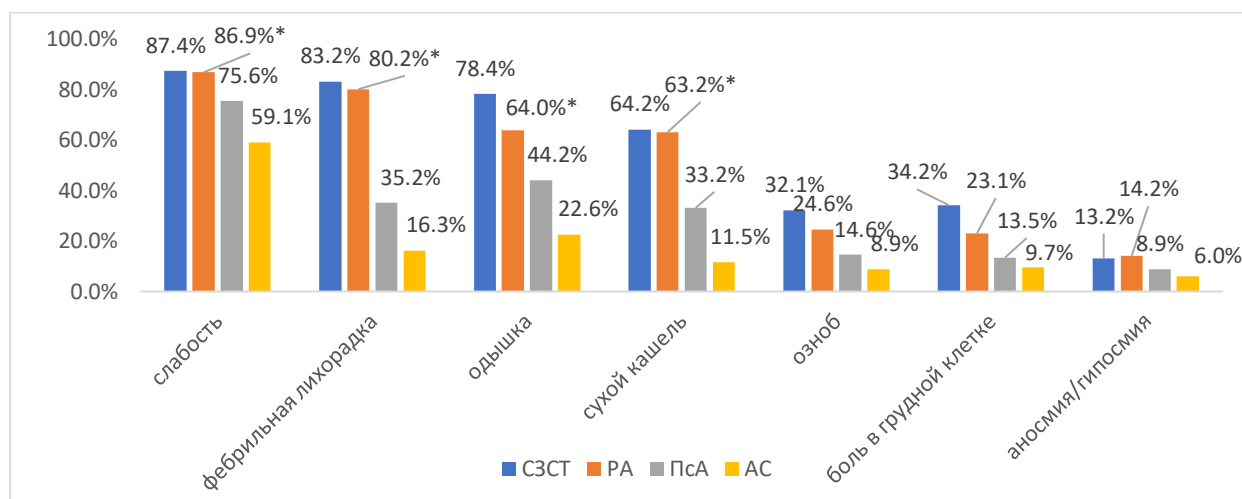


Рисунок 3 – Симптомы НКИ среди исследованных пациентов с РА, АС, ПсА, СЗСТ

Примечание. \* $p < 0,05$

Легкое течение COVID-19 было выявлено у 92 (31,1%) пациента, среднее – у 165 (56%), тяжелое — у 38 (12,8%). 21 пациент прошли лечение в отделении интенсивной терапии с проведением ИВЛ. Длительность госпитализации составила в среднем 14 [9;59] дней.

При анализе лабораторных показателей выявлено, что у пациентов с РЗ средний показатель СРБ был повышен, остальные показатели – в пределах нормы (таблица 2).

Таблица 2 – Лабораторные показатели в период COVID-19 у пациентов с РЗ

Лабораторные показатели	РА n=193	СпА n=86	СЗСТ n=16
Лейкоциты* $10^9$ /л	6,8±2,3	7,0±1,2	5,7±2,1
Тромбоциты* $10^9$ /л	287±105,5	277±112,3	273±75,0
СРБ, мг/л	45,7±30,4	10,4±7,4	98,7±7,1
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Ед/л	414,6±202,3	302±100,2	572,4±282,7
Ферритин, нг/мл	281±74,6	230,4±104,3	304±101,4
Фибриноген, г/л	4,8±1,3	3,9±2,4	5,7±1,4
Д-димер, мг/л	0,6±0,32	0,5±0,1	0,7±0,3

Примечание. \* $p < 0,05$

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%). Среди пациентов с объемом поражения легких 50 –75% (КТ3) 19 человек имели диагноз РА, 2 – СЗСТ, 1 – ПсА. В когорте больных с объемом поражения легких более

75% (КТ4) 6 человек страдали РА, 5 – СЗСТ, 3 – ПсА, 2 – СпА. У 43,7% пациентов с СЗСТ развилась ДН (рисунок 4).

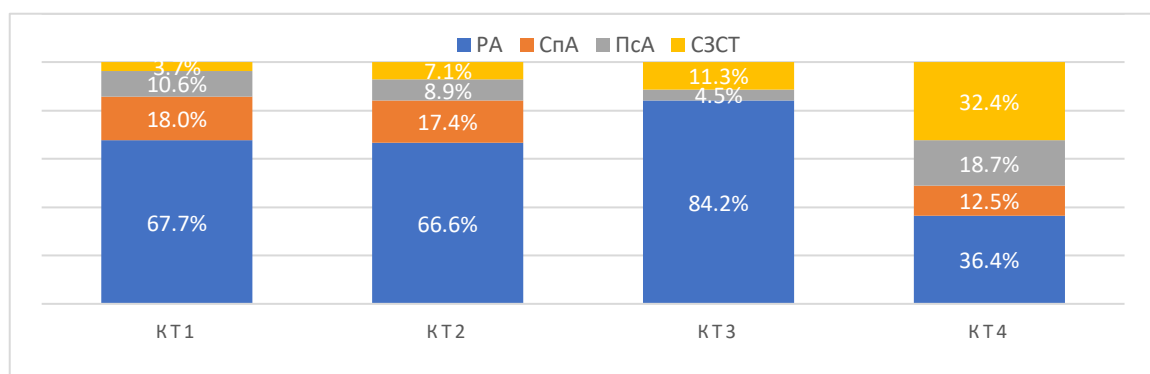


Рисунок 4 – Распределение исследованных пациентов с COVID-19 по степени поражения легких в соответствии с данными КТ

Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с РЗ показал, что АГ, ИБС, СД чаще встречались у пациентов с РА по сравнению со СпА ( $p < 0,05$ ), (таблица 3).

Таблица 3 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с РЗ

Сопутствующие заболевания	РА n=193	СпА n=86	СЗСТ n=16
АГ	167 (86,5%)*	52 (60,4%)*	11 (68,7%)
Избыточная масса тела и ожирение	99 (51,3%)	43 (50%)	9 (56,2%)
ХСН	62 (32,1%)	19 (22,0%)	4 (25%)
ИБС	44 (22,8%)*	6 (7%)*	2 (12,5%)
СД	50 (26,0%)*	9 (10,4%)*	2 (12,5%)
Онкология	16 (8,3%)	1 (1,1%)	1 (6,2%)
НРС. Пароксизмальная форма ФП	6 (3,1%)	2 (2,3%)	1 (6,2%)
НРС. Постоянная форма ФП	7 (3,6%)	1 (1,1%)	-
ХОБЛ и БА	4 (2,0%)	2 (2,3%)	1 (6,2%)

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении РА и СпА

Анализ РКТ ОГК в острый период COVID-19 показал, что показатели были сопоставимы в группах пациентов с РА и СпА, среди пациентов с СЗСТ показатели были несколько выше (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели РКТ ОГК у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с поражением легких

Параметры РКТ	РЗ n=203	РА n=137	СпА n=51	СЗСТ n=15
Коэффициент матового стекла (%)	69,01±25,3	70,3±26,7	57,8±12,4	74,1±10,2

## Продолжение таблицы 4

Параметры РКТ	РЗ n=203	РА n=137	СПА n=51	СЗСТ n=15
Коэффициент уплотнений (%)	21,5±17,5	22,8±13,5	20,1±14,8	24,4±16,7
Общий процент поражения обоих легких (%)	14,4±12,0	14,8±11,9	14,2±10,8	18,4±12,6
Процентное соотношение положительных срезов к общему количеству срезов (%)	46,9±22,1	45,7±24,1	44,6±11,3	56,3 ±18,4
Периферийные обнаружения (%)	75,1±25,1	75,4±26,9	74,4±19,4	81,2±25,1
Общий % поражения легких по типу матового стекла	6,7±8,4	7,1±8,4	5,4±2,4	8,4±2,4
Общий % консолидации в легких	3,4±5,8	4,7±3,8	4,1±4,1	5,4±4,3
Объем обнаружений, см <sup>3</sup>	466,5±460,8	504,9±325,4	435,4±128,6	624±301,5
Количество срезов, на которых обнаружены патологии, n	83,2±42,1	86,7±37,1	71,4±40,2	91,2 ±21,7
Коэффициент фиброза = fibrosis ratio относительно пораженной легочной ткани, %	8,4±12,1	13,8±21,7	3,4±4,2	9,4±8,9

Для определения значимости сопутствующих заболеваний (АГ, ожирения, СД 2 типа, ИБС (постинфарктного кардиосклероза), пароксизмальной и постоянной формы ФП, ХСН) и женского пола как факторов, влияющих на течение НКИ, была построена многофакторная модель логистической регрессии с целью выявления поражения легких при COVID-19. Оценивалась вероятность развития матового стекла, консолидаций (коэффициент уплотнений), фиброза легких. При этом выявлено значимое влияние ИБС (перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и пароксизмальной формы ФП на развитие фиброза легких ( $p < 0,000$ ;  $\beta = 0,554$ ), (рисунки 5 а, б). При наличии данных независимых факторов у пациентов достоверно чаще выявлялись фиброз легких ( $R^2 = 0,246$ ) и больший объем поражения легких ( $R^2 = 0,128$ ), (рисунок 6).



Рисунок 5 – 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. \* $p < 0,05$

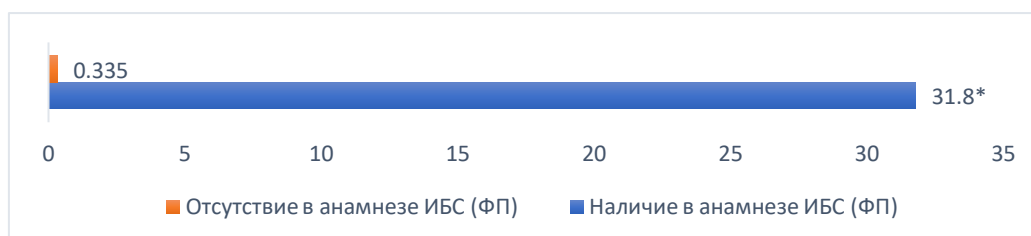


Рисунок 6 – Выявление фиброза легких среди пациентов с РЗ в зависимости от наличия ИБС (ФП)

Примечание. \* $p < 0,05$

Схемы лечения COVID-19 были сопоставимы в группах пациентов с РА и СПА. Все пациенты с СЗСТ получали ГКС и антибиотики, четверть из них нуждалась в назначении ГИБП (таблица 5).

Таблица 5 – Лекарственная терапия COVID-19 у пациентов с РЗ

Лекарственная терапия COVID-19	РЗ n=295	РА n=193	СПА n=86	СЗСТ n=16
<b>Противовирусные</b>	71 (24,0%)	46 (23,8%)	21 (24,4%)	4 (25%)
Умифеновир + интерферон альфа 2б	43 (14,5%)	30 (15,5%)	11 (12,8%)	2 (12,5%)
Фавипиравир	14 (4,7%)	8 (4,1%)	5 (5,9%)	1 (6,2%)
Интерферон альфа 2б	9 (3,0%)	5 (7,2%)	3 (7,2%)	1 (6,2%)
Ремдесивир	5 (1,7%)	3 (0%)	2 (10,7%)	0 (0%)
<b>Антикоагулянты</b>	184 (62,3%)	134 (69,4%)	34 (39,5%)	16 (100%)
<b>ГКС</b>	189 (64%)	137 (71%)	36 (44%)	16 (100%)
<b>ГИБП</b>	29 (9,8%)	19 (9,8%)	4 (4,6%)	4 (25%)
Левелимаб	11 (3,7%)	7 (3,6%)	2 (2,3%)	1 (6,2%)
Олоклизумаб	11 (3,7%)	7 (3,6%)	2 (2,3%)	2 (12,5%)
Тоцилизумаб	3 (1,0%)	2 (1,03%)	0 (0%)	1 (6,2%)



*Продолжение таблицы 5*

Лекарственная терапия COVID-19	РЗ n=295	РА n=193	СпА n=86	СЗСТ n=16
Сарилумаб	1 (0,3%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Барицитиниб	3 (1,0%)	1 (0,5%)	2 (2,3%)	0 (0%)
<b>Антибиотикотерапия</b>	135 (45,7%)	103 (21,7%)	16 (21,7%)	16 (100%)
Азитромицин	61 (20,6%)	47 (24,3%)	9 (10,4%)	5 (31,2%)
Левифлоксацин	41 (13,9%)	32 (16,5%)	4 (4,6%)	5 (31,2%)
Цефтриаксон	21 (7,1%)	15 (7,7%)	2 (2,3%)	4 (25%)
Амоксиклав	12 (4,06%)	9 (4,6%)	1 (1,1%)	2 (12,5%)

Таким образом, пациенты с РА по сравнению с пациентами со СпА достоверно чаще предъявляли жалобы на общую слабость, повышение температуры тела, сухой кашель и одышку ( $p < 0,05$ ). Легкое течение COVID-19 было выявлено у 92 (31,1%) пациентов, среднее – у 165 (56%), тяжелое — у 38 (12,8%), среди которых 21 пациент прошли лечение в отделении интенсивной терапии с проведением ИВЛ. Было выявлено влияние ИБС и пароксизмальной формы ФП на развитие фиброза легких ( $p < 0,000$ ;  $\beta = 0,554$ ), а также ИБС (перенесенного ИМ;  $p < 0,006$ ,  $\beta = 0,382$ ) и ХСН ( $p < 0,005$ ,  $\beta = 0,397$ ) на объем поражения легких среди пациентов с РЗ.

### ***3.1.1. Сравнительный анализ течения COVID-19 среди пациентов с РА и СпА в зависимости от поражения легких***

Проведен сравнительный анализ пациентов с РА, АС, СпА и КТ-верифицированным поражением легких – 188 (67,4%) пациентов и без него – 91 (32,6%) пациент.

Средний возраст пациентов с поражением легких составил  $63,5 \pm 9,21$  лет, без поражения легких –  $47,5 \pm 10,59$  лет. Пациенты с КТ-верифицированным поражением легких были достоверно старше в среднем на 16 лет ( $p = 0,001$ ).

При детализации жалоб COVID-19, у пациентов с РЗ в зависимости от наличия КТ-верифицированного поражения легких выявлено, что пациенты с поражением легких чаще предъявляли жалобы на общую слабость, лихорадку, одышку, озноб, сухой кашель, боль в грудной клетке ( $p < 0,05$ ), (рисунок 7).

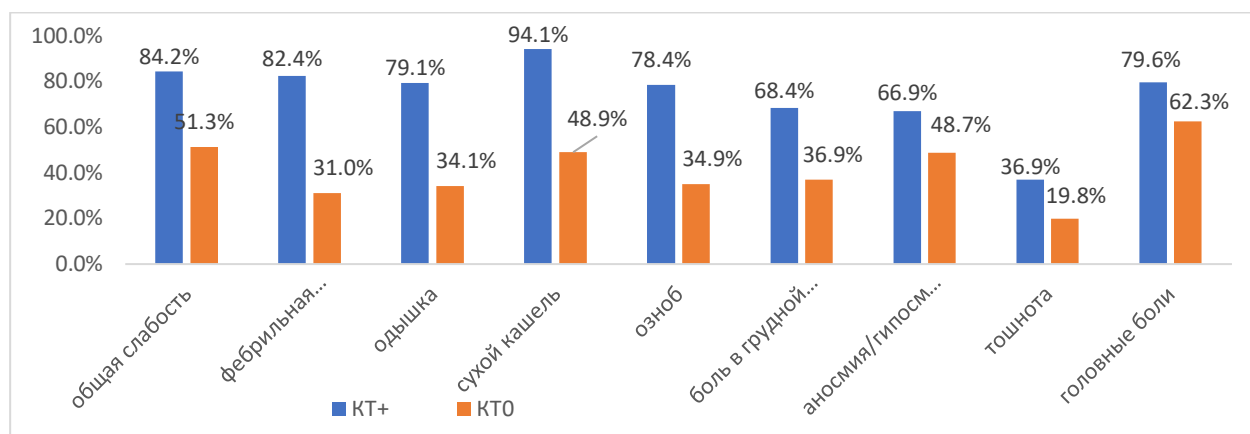


Рисунок 7 – Симптомы дебюта COVID-19 у пациентов с РЗ, в зависимости от наличия поражения легких

Примечание. \* $p < 0,05$

При анализе лабораторных показателей было выявлено, что у пациентов с РЗ, перенесших поражение легких в дебюте COVID-19 средний показатель уровня СРБ, Д-димера были выше ( $p < 0,05$ ), (таблица 6).

Таблица 6 – Лабораторные показатели в период COVID-19 у пациентов с KT+ и KTO

Лабораторные показатели	KTO (n=91)	KT+ (n=188)
Лейкоциты* $10^9$ /л	6,8±1,6	7,4±1,9
Тромбоциты* $10^9$ /л	184,3±91,2	171,2±105,3
СРБ, мг/л	36,7±15,9	68,9 ±23,4*
ЛДГ, Ед/л	214,9±184,0	223±113,0
Ферритин, нг/мл	202±96,2	213±100,2
Фибриноген, г/л	3,8±1,3	4,1±1,7
Д-димер, мг/л	0,6±0,2	0,7±0,2*

Примечание. \* $p < 0,05$

При сравнительном анализе пациентов с РЗ и KT-верифицированным поражением легких и без него было выявлено, что оно чаще встречалось у лиц более старшего возраста (47,5±10,59 против 63,5±9,21 лет;  $p < 0,002$ ), с повышенным ИМТ (23,5±4,83 против 28,9±4,42 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,005$ ), а также у пациентов с умеренной и высокой степенью активности ( $p < 0,001$ ), (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика пациентов с KT- верифицированным поражением легких и без него

Характеристика пациентов		KTO (n=91)	KT+ (n=188)
пол	мужчины	29 (31,8%)	46 (24,4%)
	женщины	62 (68,1%)	142 (75,5%)

## Продолжение таблицы 7

Характеристика пациентов	КТ0 (n=91)	КТ+ (n=188)
РА	57 (62,6%)	137 (72,8%)
АС	15 (17,4%)	31 (16,4%)
ПсА	19 (16,5%)	20 (10,6%)
Продолжительность ревматического заболевания, лет	12,1±5,66	16,4±8,95
Возраст, лет	47,5±10,59	63,5±9,21*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,5±4,83	28,9±4,42*
Сопутствующие заболевания	36 (39,5%)	119 (63,3%)
Ремиссия РЗ	30 (32,3%)	13 (7%)**
Активность заболевания:		
низкая, n (%)	36 (39,5%)**	19 (10,1%)**
умеренная, n (%)	20 (21,9%)	109 (58%)**
высокая, n (%)	6 (6,6%)	54 (28,7%)**

Примечание. \*p<0,05, \*\*p<0,001

Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов показал, что поражение легких чаще встречалось у пациентов с АГ, ИБС и СД (p<0,05), (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с РЗ в зависимости от наличия поражения легких

Сопутствующие заболевания	КТ0 n=91	КТ+ n=188
АГ	60 (66%)	158 (84%)*
Избыточная масса тела и ожирение	40 (44%)	101 (53,7%)
ХСН	19 (20,8%)	61 (32,4%)
ИБС	19 (20,8%)	62 (33%)*
СД	12 (13,1%)	49 (26%)*
Онкология	4 (4,4%)	13 (6,9%)
НРС. Пароксизмальная форма ФП	1 (1,1%)	6 (3,2%)
НРС. Постоянная форма ФП	1 (1,1%)	7 (3,7%)
ХОБЛ и БА	2 (2,2%)	4 (2,1%)

Примечание. \*p<0,05

При определении влияния исходной терапии РЗ на течение острого COVID-19 было показано, что прием системных ГКС>10 мг/сут влияло на развитие поражения легких у пациентов с РЗ (p<0,05). Пациенты исходно были сопоставимы по применению НПВП, метотрексата и ГИБП (таблица 9).

Таблица 9 – Лекарственная терапия пациентов с РЗ в зависимости от наличия КТ-верифицированного поражения легких

Исходная терапия РЗ	КТ0 (n=91)	КТ+ (n=188)
НПВС	62 (68,1%)	132 (70,2%)

## Продолжение таблицы 9

Исходная терапия РЗ	КТ0 (n=91)	КТ+ (n=188)
Системные ГКС	42 (46,1%)	85 (45,2%)
Доза системных ГКС <10 мг/сут (по преднизолону), n (%)	33 (36,2%)	42 (22,3%)
Доза системных ГКС ≥10 мг/сут (по преднизолону), n (%)	9 (9,9%)	43 (22,9%)*
Метотрексат	46 (50,5%)	122 (64,9%)
Лефлуномид	9 (9,9%)	13 (7%)
Сульфасалазин	10 (10,9%)	12 (6,4%)
Гидроксихлорохин	6 (6,6%)	7 (3,7%)
Биологическая терапия и малые молекулы	10 (11%)	21 (10,8%)
Ритуксимаб	2 (2,2%)	5 (5%)
Секукинумаб	2 (2,2%)	3 (1,4%)
Абатацепт	-	4 (2%)
Адалимумаб	1 (1,1%)	1 (0,5%)
Апремиласт	-	2 (1%)
Тоцилизумаб	2 (2,2%)	-
Цертолизумаб пэгол	1 (1,1%)	1 (0,5%)
Барицитиниб	1 (1,1%)	-
Неакаимаб	1 (1,1%)	-

Примечание. \*p<0,05

При оценке факторов риска с использованием одномерного анализа, было выявлено, что активность РА и ПсА (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≥10 мг/сут (ОШ: 3,3, 95% ДИ: 1,6 – 7,1, p<0,05) влияли на развитие вирусного поражения легких (рисунок 8).

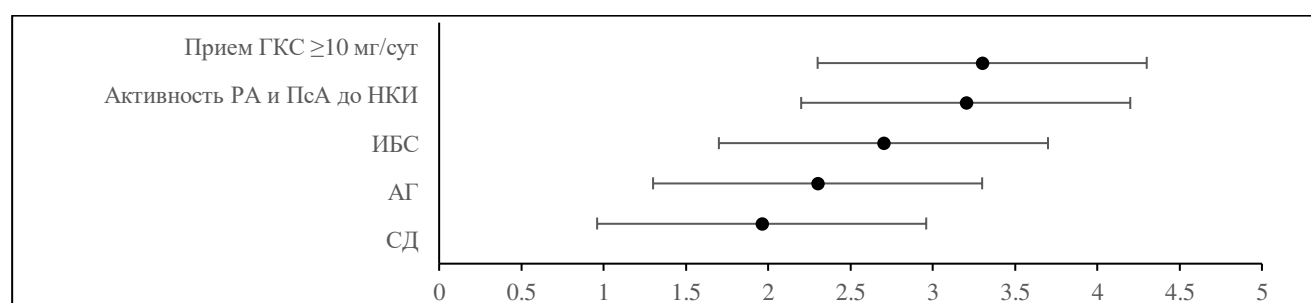


Рисунок 8 – Факторы риска, связанные с вирусным поражением легких при COVID-19

Таким образом, среди пациентов с КТ-верифицированным поражением легких чаще встречались лица более старшего возраста, с повышенным ИМТ по

сравнению с пациентами без поражения легких. Активность РА, ПсА до НКИ, АГ, ИБС, СД, прием ГКС  $\geq 10$  мг/сут оказывали достоверное влияние на развитие вирусного поражения легких.

Для дальнейшего анализа пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, были определены 2 группы: 1-ая группа – с ДН 92 (52,2%), 2-ая группа без ДН – 96 (47,8%) пациентов. С ДН I было 84 (91,3%), с ДН II 8 (8,7%) человек.

При детализации жалоб COVID-19, у пациентов с РЗ в зависимости от наличия ДН легких было выявлено, что более 90% пациентов в обеих группах предъявляли жалобы на общую слабость, одышку, лихорадку, сухой кашель (рисунок 9).

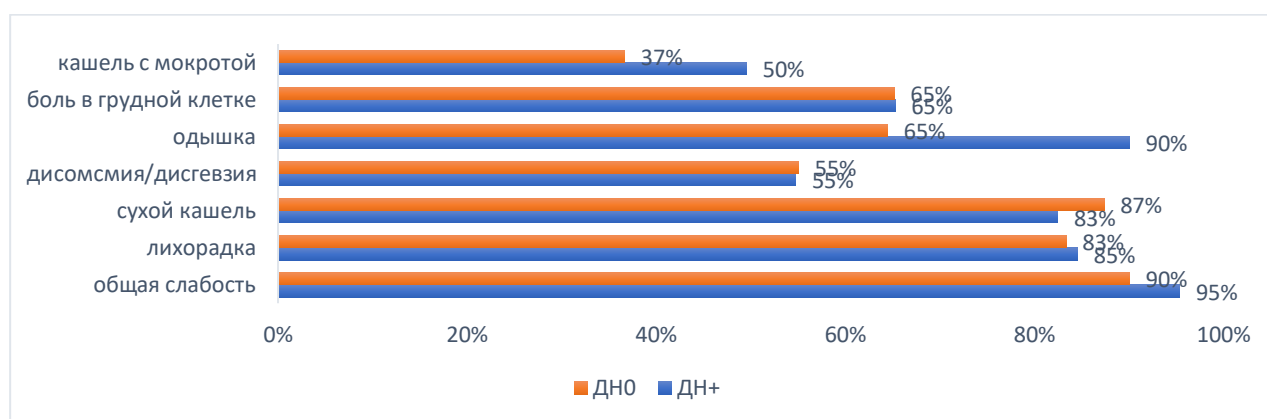


Рисунок 9 – Симптомы дебюта COVID-19 у пациентов с РЗ, в зависимости от наличия ДН

На вероятность развития ДН влияло наличие в анамнезе ИБС (ОШ: 2,3, 95% ДИ: 1,8 – 5,3,  $p < 0,05$ ). Среди пациентов без ДН чаще встречались заболевания органов дыхания и злокачественные новообразования (рисунок 10).

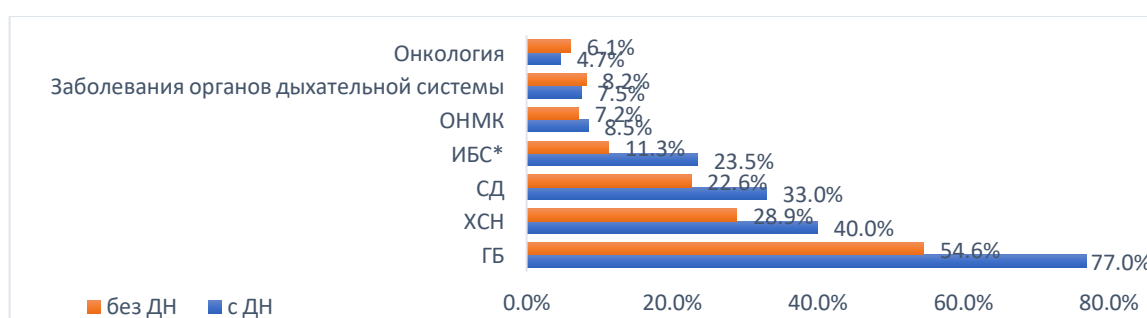


Рисунок 10 – Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с РЗ в зависимости от наличия ДН

При анализе лабораторных показателей было выявлено, что у пациентов с РЗ вне зависимости от наличия ДН, уровень СРБ, Д-димер были увеличены (таблица 10).

Таблица 10 – Лабораторные показатели в период COVID-19 у пациентов с ДН и без ДН

Лабораторные показатели	без ДН (n=96)	с ДН (n=92)
Лейкоциты*10 <sup>9</sup> /л	6,1±1,9	6,3±1,7
Тромбоциты*10 <sup>9</sup> /л	179±110,2	168±92,5
СРБ, мг/л	52,4±16,7	58,7±17,4
ЛДГ, Ед/л	218±98,7	221±102
Ферритин, нг/мл	287±100,3	234±87,4
Фибриноген, г/л	4,7±1,6	4,9±1,8
Д-димер, г/л	0,6±0,1	0,8±0,2

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, сопутствующим заболеваниям и ремиссии РЗ. Среди пациентов с ДН чаще встречались пациенты с высокой активностью заболевания ( $p<0,05$ ). Распределение пациентов с ДН между нозологиями выглядела следующим образом: с РА 74 (80,2%), ПсА 12 (13,1%), АС 6 (6,6%), (таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика пациентов с РЗ и COVID-19 в зависимости от наличия ДН

Характеристика пациентов		без ДН (n=96)	с ДН (n=92)
пол	мужчины	21 (21,8%)	21 (23%)
	женщины	75 (78,1%)	71 (77%)
Результат ПЦР на COVID-19 положительный		78 (81,2%)	83 (91,2%)*
РА		64 (66,6%)	74 (80,2%)
АС		24 (25%)	6 (6,6%)
ПсА		8 (8,3%)	12 (13,1%)
Возраст, лет		56,8±11,5	59,8±8,14
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		27,6±2,14	27,9±3,46
Сопутствующие заболевания		78 (81,2%)	84 (92,3%)
Функциональный класс (ФК) РЗ			
ФК I		38 (39,5%)	39 (42,8%)
ФК II		51 (53,1%)	47 (51,6%)
ФК III		7 (7,3%)	5 (5,5%)
Клинико-лабораторная ремиссия РЗ		6 (6,2%)	7 (7,7%)
Активность РЗ:			
низкая, n (%)		10 (10,4%)	9 (9,9%)
умеренная, n (%)		62 (64,5%)*	43 (47,2%)
высокая, n (%)		18 (18,7%)	33 (35,8%)*

Примечание. \* $p<0,05$

Выявлено, что прием системных ГКС в дозе более 10 мг/сут, влияло на развитие ДН у пациентов с РЗ (ОШ: 4,1, 95% ДИ: 2,1 – 8,9,  $p < 0,05$ ). Пациенты без ДН чаще использовали в качестве симптоматической терапии НПВС ( $p < 0,05$ ), (таблица 12).

Таблица 12 – Лекарственная терапия пациентов с РЗ в зависимости от наличия ДН

Исходная терапия РЗ	без ДН (n=96)	с ДН (n=92)
НПВС	77 (80,2%)	68 (74%)*
Ежедневный прием НПВС	39 (40,6%)	39 (42,4%)
Системные ГКС	32 (33,3%)	62 (67,4%)*
Доза системных ГКС <10 мг/сут (по преднизолону), n (%)	19 (19,8%)	34 (37%)
Доза системных ГКС ≥10 мг/сут (по преднизолону), n (%)	12 (12,5%)	28 (30,4%)*
Метотрексат	51 (53,1%)	71 (77,1%)*
Лефлуномид	8 (8,3%)	5 (5,4%)
Сульфасалазин	8 (8,3%)	4 (3,7%)
Гидроксихлорохин	5 (5,2%)	1 (1%)
Биологическая терапия и малые молекулы	11 (11,4%)	5 (5,4%)
Ритуксимаб	2 (2%)	3 (3,2%)
Секукинумаб	3 (3%)	-
Абатацепт	2(2%)	2 (2,1%)
iTNF-α (адалимумаб, цертолизумаб пэгол)	2 (2%)	-
Апремиласт	2 (2%)	

Примечание. \* $p < 0,05$

При анализе РКТ ОГК в острый период COVID-19 было выявлено, что все показатели, характеризующие степень поражения легких, были повышены, при этом такие показатели как общий объем поражения легких по типу матового стекла, объем обнаружения, коэффициент уплотнения у пациентов с ДН достигали достоверного увеличения ( $p < 0,05$ ), (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели РКТ ОГК у пациентов с РЗ в зависимости от наличия ДН

Показатели РКТ	КТ+ (n=188)	без ДН (n=96)	с ДН (n=92)
Коэффициент матового стекла, %	73,3±12,7	71,2 ±12,6	82,6 ±9,41
Коэффициент уплотнений, %	23,8±16,8	21,8 ±2,3	43,4 ±5,1*
Общий процент поражения обоих легких, %	17,8±16,9	14,3 ±1,6	16,8 ±3,2
Процентное соотношение положительных срезов к общему количеству срезов, %	52,9±18,9	50,9 ±4,1	50,6 ±3,2
Периферийные обнаружения, %	78,9±22,3	85,6 ±11,6	90,2 ±12,2

## Продолжение таблицы 13

Показатели РКТ	КТ+ (n=188)	без ДН (n=96)	с ДН (n=92)
Общий % поражения легких по типу матового стекла	7,4±9,6	4,2 ±3,1	7,3 ±6,2*
Общий % консолидации в легких	4,6±2,1	4,3 ±2,1	4,7±3,4
Объем обнаружения, см <sup>3</sup>	584±221,7	406,6 ±114,7	672,1±104,9*
Количество срезов, на которых обнаружены патологии, n	93 ±12,2	165,2 ±18,9	187,9±11,7
Коэффициент фиброза = fibrosis ratio относительно пораженной легочной ткани, %	9,2±2,7	7,0±4,1	7,2±3,1

Примечание. \*p<0,05

Была построена многофакторная модель логистической регрессии для определения значимости сопутствующих заболеваний (АГ, СД 2 типа, ИБС, ХСН), женского пола как факторов, влияющих на объем поражения легких по типу матового стекла у пациентов с ДН. При наличии данных независимых факторов у пациентов достоверно чаще выявлялся больший объем поражения легких по типу матового стекла ( $R^2=0,211$ ). При этом выявлено значимое влияние ХСН ( $p<0,002$ ,  $\beta=0,301$ ) на объем поражения легких среди пациентов с ДН.

В дебюте COVID-19 пациенты с ДН реже принимали противовирусные препараты, однако статистически значимых различий получено не было. Пациенты с ДН чаще получали антибиотикотерапию ( $p<0,05$ ), (таблица 14).

Таблица 14 – Лекарственная терапия COVID-19 у пациентов с РЗ, в зависимости от наличия ДН

Лечение COVID-19	без ДН (n=96)	с ДН (n=92)
Противовирусные	24 (25%)	20 (21,7%)
Умифеновир + IFN- $\alpha 2\beta$	18 (18,7%)	15 (16,3%)
Фавипиравир	6 (6,2%)	5 (5,4%)
Комбинация противовирусное + иммунодепрессанты		
Ремдесивир + барицитиниб	-	3 (3,2%)
Антикоагулянты	80 (83,3%)	89 (96,7%)
ГКС	87 (90,6%)	89 (96,7%)
ГИБП	1 (1%)	21 (22,8%)
Антибиотикотерапия	46 (48%)	84 (91,3%)*

Примечание. \*p<0,05



Таким образом, на развитие ДН влияли высокая активность РЗ, прием ГКС в дозе более 10 мг/сут, наличие в анамнезе ИБС ( $p < 0,05$ ). Было выявлено влияние ХСН на объем поражения легких среди пациентов с ДН ( $p < 0,002$ ,  $\beta = 0,301$ ).

### ***Сравнительный анализ течения COVID-19 среди пациентов с СЗСТ в зависимости от поражения легких***

В исследование было включено 16 пациентов с СЗСТ, из них 1 (6,25%) пациент без поражения легких, 15 (93,75%) с поражением легких.

Распределение сопутствующих заболеваний среди пациентов с поражением легких выглядело следующим образом: АГ 11 (73,3%), избыточная масса тела и ожирение 9 (60%), ХСН – 4 (26,6%), ИБС – 2 (13,3%), СД 1 типа – 1 (6,6%), онкология – 1 (6,6%), НРС пароксизмальная форма ФП – 1 (6,6%), ХОБЛ и БА по 1 (6,6%) человеку. Пациенты с поражением легких с развитием ДН до инфицирования НКИ принимали иммуносупрессанты: по 3 человека азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфан, гидроксихлорохин 2 человека, ГКС > 10 мг/сут 3 человека, ГИБП 6 человек (ритуксимаб 5 и белимумаб 1 человек).

Среди пациентов с КТ-верифицированным поражением легких выявлена высокая частота встречаемости общих и респираторных жалоб COVID-19 (94,7%). 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 КТ-верифицированным поражением легких НКИ протекала с развитием ДН, при этом ДН I у 9 (60%), ДН II 6 (40%).

Таким образом, пациенты с СЗСТ подвержены более тяжелому течению НКИ с развитием ДН, по сравнению с пациентами РА и СПА.

### **Клинический случай №1**

Пациентка А., 1979 года рождения (41 год) страдала СКВ на протяжении 7 лет. Постановке диагноза СКВ предшествовал длительный анамнез анемии тяжелой степени и аутоиммунного гепатита. С 34 лет впервые появились симптомы поражения кожи и слизистых, артрит мелких суставов кистей,

перикардит, признаки поражения почек, общая слабость, высокий уровень антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) (более 200 Ед/мл). Получала гидроксихлорохин 400 мг/сут, метилпреднизолон 6 мг/сут. С декабря 2018г. к лечению были добавлен анти CD-20 – ритуксимаб 1000 мг внутривенно (в/в) капельно (последняя инфузия в январе 2019г.) На фоне проводимой терапии была достигнута низкая активность СКВ (SELENA-SLEDAI 2б), которая сохранялась к моменту развития COVID-19. В качестве базисной терапии получала метилпреднизолон 1 мг/сут и гидроксихлорохин 400 мг/сут.

В середине июля 2020г. пациентка начала отмечать недомогание, общую слабость, беспокоила однократная рвота, жидкий стул, пропало обоняние. С 31.07.2020г. появился сухой кашель, подъем температуры тела до 39°C, одышка, утомляемость, слабость, отсутствие обоняния. 05.08.2020г. назначены азитромицин, арбидол. Пациентка сама увеличила дозу метилпреднизолона до 4 мг в сутки. На РКТ ОГК от 07.08.2020г. выявлена вирусная пневмония с поражением легких 30% (КТ2). К лечению был добавлен левофлоксацин 500 мг/сут. 09.08.2020г. пациентка госпитализирована в центральную районную больницу с жалобами на одышку, сухой кашель, отсутствие обоняния и вкуса, раздражительность, плаксивость, слуховые галлюцинации. Температура тела при поступлении 38,5°C, сатурация гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>) в пределах нормы. Проведена антикоагулянтная терапия (эноксапарин натрия 0,6 мл 2 раза в сутки подкожно), противовоспалительная терапия (дексаметазон 24 мг/сут, с 11.08.2020г. 2 раза в день в/в капельно), антибиотикотерапия (цефтриаксон, левофлоксацин).

На повторной РКТ ОГК 13.08.2020г. наблюдалось увеличение объема поражения легких до 50% (рисунки 11 а, б).

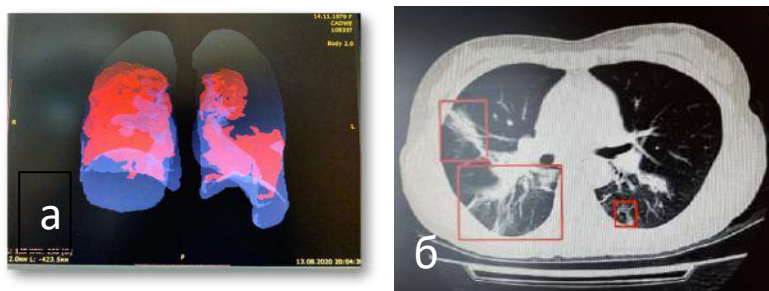


Рисунок 11 – РКТ ОГК от 13.08.2020г: объем поражения легких составил до 50%:  
а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости

Ввиду быстрого прогрессирования поражения легких, нарастания одышки, сохранения фебрильной температуры пациентка была переведена в ВИГ ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». Температура тела при поступлении держалась на уровне 38,0°C, SpO<sub>2</sub> 83%. Лечение включало эноксапарин натрия, антибиотик (цефепим сульбактам), дексаметазон 20-16-12 мг в/в капельно с переходом на пульс-терапию преднизолоном 240-120-90 мг в/в капельно, кислородотерапию. Несмотря на клинически тяжелое состояние пациентки, лабораторно обращало на себя внимание отсутствие лейкопении и тромбоцитопении, нормальный уровень гемоглобина (120 г/л), отсутствие изменений в моче. При этом уровень СРБ был 98,1 мг/л, содержание ферритина - 129,2 нг/мл. К концу первой недели госпитализации сохранялась одышка, сатурация гемоглобина кислородом повысилась до 94%, температура снизилась до субфебрильных цифр.

По РКТ ОГК от 21.08.2020г. по сравнению с данными от 13.08.2020г. отмечалось частичное разрешение определяемых ранее изменений в нижних долях легких, появление новых зон уплотнения интерстиция и консолидации легочной ткани в верхних отделах легких (рисунки 12 а, б).



Рисунок 12 – РКТ ОГК от 21.08.2020г.: частичное разрешение определяемых ранее изменений в нижних долях легких, появление новых зон уплотнения интерстиция и консолидации легочной ткани в верхних отделах легких: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости

Учитывая длительность заболевания более 21 день и недостаточную эффективность проводимого лечения, к терапии была добавлена антиковидная плазма, продолжались пульс-терапия преднизолоном, антибиотикотерапия (цефоперазона сульбактам), антикоагулянтная терапия. В динамике лабораторно сохранялась анемия легкой степени (гемоглобин 115-105 г/л), лейкоцитоз ( $14,18 \cdot 10^9/\text{л}$ ), снижение скорость оседания эритроцитов (СОЭ) с 53 мм/ч до 16 мм/ч, СРБ с 35,9 мг/л до 3,8 мг/л к концу третьей недели лечения в ВИГ.

На РКТ ОГК от 26.08.2020г. сохранялись признаки двусторонней пневмонии, но уже в стадии формирования консолидации и пневмофиброза, несколько меньше по интенсивности (рисунки 13 а, б).

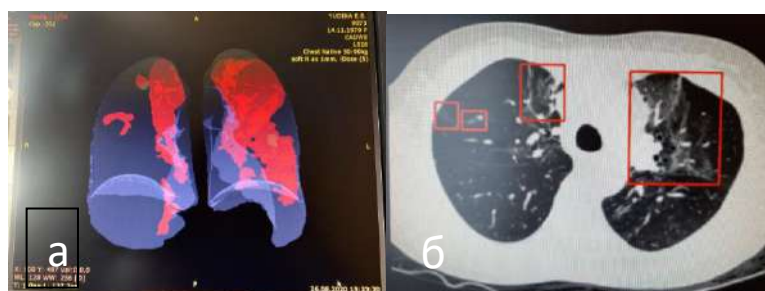


Рисунок 13 – РКТ ОГК от 26.08.2020г: стадия формирования консолидации и пневмофиброза, несколько меньше по интенсивности: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости

Пациентка была выписана с улучшением самочувствия, нормализацией температуры и сатурации, снижением интенсивности одышки, которая возникала

при ходьбе на 100 метров. При этом сохранялось отсутствие обоняния, вкуса, слабость мышц, боли в икроножных мышцах при ходьбе, нарушение сна. Было рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона 12 мг/сут утром, гидроксихлорохин 400 мг/сут внутрь.

Через месяц после выписки пациентка отмечала сохранение инспираторной одышки при физической нагрузке, отсутствие обоняния, слабую выраженность вкуса. Пациентка обращала внимание на снижение памяти, рассеянность, лабильное настроение. В течение месяца дозу метилпреднизолона удалось снизить до 4 мг/сут. Параметры общего анализа, биохимического анализа крови, общего анализа мочи находились в пределах нормы. Также было выявлено небольшое увеличение уровня антител к ДНК до 51 Ед/мл (норма менее 30 Ед/мл). Уровень С3, С4 компонентов комплемента сохранялся в пределах нормы (С3 комплемент 1,18 г/л, С4 комплемент 0,30 г/л) и даже стал несколько выше в сравнении с периодом до COVID-19. Через месяц после перенесенной НКИ активность СКВ оставалась низкой (SELENA-SLEDAI 2 балла).

Таким образом, в данном клиническом случае описывается НКИ с двусторонней пневмонией средней степени тяжести у пациентки с низкой активностью СКВ. Особенности течения COVID-19 в нашем наблюдении стали малая выраженность симптомов COVID-19 в дебюте заболевания на фоне терапии ГКС и гидроксихлорохина, быстрое прогрессирование поражения легких, несмотря на адекватную терапию НКИ, медленное обратное развитие клинических и рентгенологических проявлений поражения легких, длительное сохранение аносмии, дисгевзии, астенического синдрома. В данном клиническом случае НКИ не привела к обострению СКВ.

### **Клинический случай №2**

Пациент Н., 1964 г.р. (57 лет), поступил экстренно 12.10.2021г. в ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани с жалобами на жгучие, давящие боли за грудиной, сопровождающиеся одышкой, повышение температуры тела до 38,5°C, выраженную общую слабость, головную боль, потливость. Со слов, повышение

температуры тела с 08.10.2021г., самостоятельно принимал парацетамол 500 мг при повышении температуры тела выше 38°C. Боли в груди, одышка, выраженная слабость присоединились с 11.08.2021г., при использовании нитроспрея и лизиноприла 2,5 мг/сут положительной динамики не отмечал.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент с 45 лет страдает РА, средней степени активности. В качестве БПВП принимает метотрексат 10 мг в неделю внутрь, фолиевую кислоту 5 мг в неделю, метилпреднизолон 8 мг/сут, непрерывный прием ГКС на протяжении последних двух лет и НПВП по требованию.

В анамнезе: ИБС. Гипертоническая болезнь (ГБ) 3 стадии, контролируемая АГ. Целевое значение артериального давления (АД) 130/80 мм рт. ст. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ). ПИКС (неуточненной давности). СД 2 типа, инсулиннезависимый. Операции: эндопротезирование левого коленного сустава в 2018г., правого коленного сустава в 2020г. Принимает лизиноприл 2,5 мг/сут, метформин 1000 мг 2 раза в день, видаглиптин 50 мг/сут, гликлазид 30 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут.

При объективном осмотре при поступлении в приемно-диагностическое отделение (ПДО): общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Рост 179 см, вес 94 кг. ИМТ 29,3 кг/м<sup>2</sup>. Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, умеренной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система: суставы внешне изменены, деформация пястно-фаланговых суставов и проксимально межфаланговых суставов. Болезненность при пальпации лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимально-межфаланговых суставов кистей. Ограничение движений в лучезапястных, голеностопных, коленных суставах, мелких суставах кистей. Дистальная полинейропатия. Перкуторный звук над легкими – легочной. Дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 22 в минуту, SpO<sub>2</sub> 92%. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца приглушены,

ритмичные, АД 100/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 87 в мин. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Размеры по Курлову 9\*8\*7 см. Селезенка не увеличена, размеры 6\*4 см. Пастозность нижних конечностей.

ПЦР SARS-CoV-2 от 12.10.2021г.: отрицательный.

Общий анализ крови (ОАК) от 12.10.2021г.: лейкоциты  $9,2 \cdot 10^9$ /л, эритроциты  $4,79 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 146 г/л, тромбоциты  $369 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 15 мм/час.

Биохимический анализ крови (БАК) от 12.10.2021г.: креатинин 83 мкмоль/л, ЛДГ 924,3 Ед/л, глюкоза 13,02 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 53,0 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 207,0 Ед/л, мочевины 3,8 ммоль/л, белок общий 62,1 г/л, билирубин общий 14,3 мкмоль/л, СРБ 64,5 мг/л, ферритин 116 нг/мл.

Коагулограмма от 12.10.2021г: международное отношение (МНО) 1,30, протромбин по Квику 68,0%, протромбиновое время 14,3 сек, фибриноген 5,9 г/л, Д-димер 1523,000 мкг/мл, тропонины 124909,00 пг/мл.

ЭхоКГ от 12.10.2021г: Заключение: Гипокинезия нижней, нижнебоковой стенок в базальном и медиальном сегментах. ГЛЖ. Дилатация левого предсердия. Уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов. Умеренные митральная, трехстворчатая регургитации. Признаки легочной гипертензии умеренной степени. Гидроперикард.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей от 12.10.2021г: Заключение: признаков тромбоза на момент осмотра не выявлено.

По данным РКТ ОГК от 12.10.2021г. – двусторонняя вирусная пневмония (КТ2), (рисунки 14 а, б).

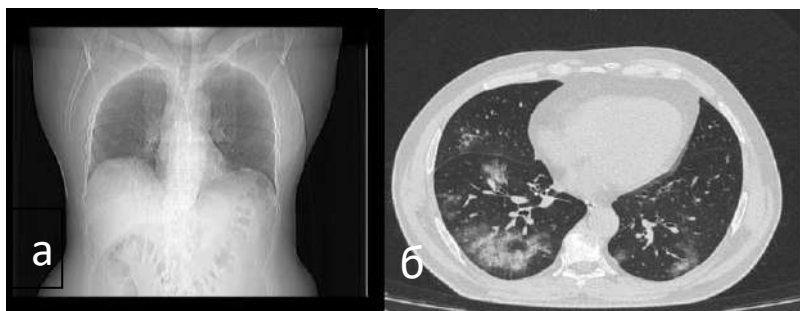


Рисунок 14 – РКТ ОГК в дебют COVID-19. В правом и левом легком определяются зоны уплотнений по типу «матового стекла». Объем поражения легких до 50%: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости

Ввиду внезапно возникших болей за грудиной у пациента с длительным анамнезом ИБС, не купируемые приемом нитроглицерина, была показана коронарография (КАГ), (рисунок 15). Осмотрен кардиологом выставлен диагноз ИБС: Острый ИМ без подъема сегмента ST нижнебоковой стенке ЛЖ от 11.10.2021г. КАГ от 13.10.2021г. Стентирование артерии интермедиарной (АИ) от 13.10.2021г.



Рисунок 15 – Тромбоаспирация из АИ. Стентирование проксимального сегмента АИ (1 стент с лекарственным покрытием)

Для дальнейшего наблюдения и лечения пациент был переведен в ВИГ «ГАУЗ ГKB №7» г. Казани с диагнозом «U07.2 J12.8 Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (неподтвержденная ФБУЗ), среднетяжелая форма, осложненная внебольничной двусторонней пневмонией, средней степени тяжести. ДН1. Шкала NEWS 7 баллов».



Проведенное лечение: режим палатный, эноксипарин натрия 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно (п/к), гепарин 5000 Ед 3 раза в сутки п/к, омепразол 20 мг в сутки, дексаметазон 16 мг в/в капельно 5 дней, цефтриаксон 1 г в/в капельно 5 дней, тикагрелор 90 мг/сут, карведилол 25 мг 2 раза в сутки, лизиноприл 5 мг в сутки, клопидогрел 75 мг/сут, аспирин 100 мг/сут, биосулин Р 10 Ед перед завтраком, обедом и ужином, биосулин Н 8 Ед на ночь.

У пациента боли за грудиной не беспокоили. Со стороны костно-суставной системы, пациент отмечал сохранение болей в мелких суставах кистей, беспокоила утренняя скованность до обеда, слабость, головные боли. На фоне проводимой терапии на 5 день госпитализации улучшение состояния: влажный кашель с выделением мокроты, температура тела не повышалась выше 37°C. Улучшение результатов анализов крови в динамике (снижение СРБ, фибриногена), верифицирован регресс пневмонии по данным РКТ ОГК.

ПЦР SARS-CoV-2 от 15.10.2021г.: отрицательный.

ПЦР SARS-CoV-2 от 18.10.2021г.: отрицательный.

ОАК от 18.10.2021г.: лейкоциты  $10,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $3,82 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 146 г/л, тромбоциты  $401 \cdot 10^9/\text{л}$ .

БАК от 18.10.2021г.: креатинин 90,0 мкмоль/л, АЛТ 45,9 Ед/л, АСТ 54,1 Ед/л, мочевины 4,88 ммоль/л, белок общий 63,5 г/л, билирубин общий 7,4 мкмоль/л, СРБ 19,6 мг/л.

Коагулограмма: протромбиновое время 14,3 сек, МНО 1,05, протромбин по Квику 106,0%, фибриноген 4,37 г/л.

РКТ ОГК от 18.10.2021г.: в сравнении с данными РКТ от 12.10.2021 г. определяется динамика с положительной РКТ картиной в виде уплотнений и преобразования ранее выявленных зон «матового стекла» в фиброзную тяжесть с обеих сторон (ретикулярные изменения) (рисунки 16 а, б).

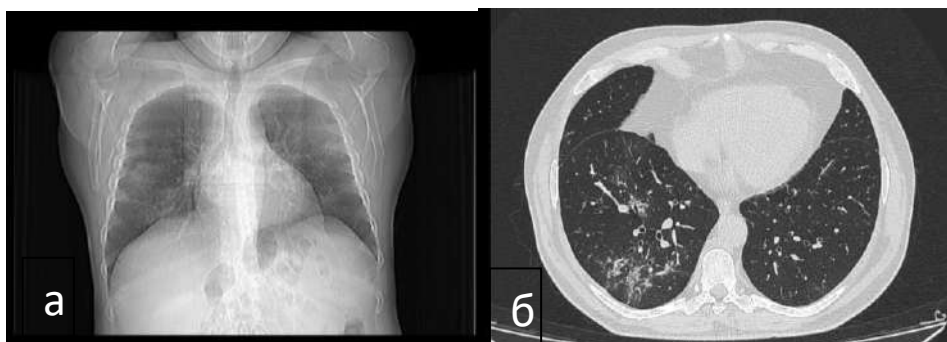


Рисунок 16 – РКТ ОГК в динамике. Уплотнения и преобразования ранее выявленных зон «матового стекла» в фиброзную тяжесть с обеих сторон (ретикулярные изменения): а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости

Выписан в удовлетворительном состоянии с улучшением по COVID-19 (с отрицательными мазками), осложненной внебольничной двусторонней пневмонии, стадия разрешения. Направлен на реабилитационные мероприятия в поликлинику по месту жительства.

Таким образом, в данном клиническом случае было представлено развитие НКИ с двусторонней пневмонией средней степени тяжести у пациента со средней активностью РА. Факторы, утяжеляющие течение НКИ у пациента: умеренная активность РА, избыточная масса тела, длительный прием метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут, АГ, ИБС, ХСН, ИМ, СД 2 типа. В данном клиническом случае НКИ привела к повышению активности РА.

### **3.2. Сравнительный анализ пациентов с РЗ и COVID-19, вызванного штаммом Омикрон и более ранними штаммами**

Среди пациентов, включённых в исследование, перенесших ранние штаммы COVID-19 было 214 (79%), штамм Омикрон – 57 (21%).

При сопоставлении ранних штаммов и штамм Омикрон, было выявлено, что среди пациентов с ранними штаммами достоверно чаще в дебюте COVID-19 преобладали такие жалобы, как общая слабость 197 (92,0%) против 34 (59,6%) ( $\chi^2$  5,02  $p < 0,05$ ), отсутствие вкуса и обоняния 105 (49%) против 7 (12,2%) ( $\chi^2$  87,94  $p < 0,05$ ), пациентов чаще беспокоило периодическое ощущение жара 188 (87,8%)

против 23 (40,3%) ( $\chi^2$  0,08  $p < 0,05$ ), повышение температуры тела 194 (90,6%) против 21 (36,8%) ( $p < 0,05$ ), а также одышка 141 (65,8% против 21 (36,8%) ( $\chi^2$  27,67  $p < 0,05$ ), (рисунок 17).



Рисунок 17 – Симптомы дебюта COVID-19 у пациентов с РЗ, перенесших штамм Омикрон и ранние штаммы COVID-19

Примечание. \* $p < 0,05$

Каждый второй пациент имел хоть одну сопутствующую патологию. Пациенты с коморбидной патологией преобладали в группе, перенесших штамм Омикрон (48 (84,2%) против 149 (69,6%)  $\chi^2$  2,27,  $p < 0,01$ ), (рисунок 18).

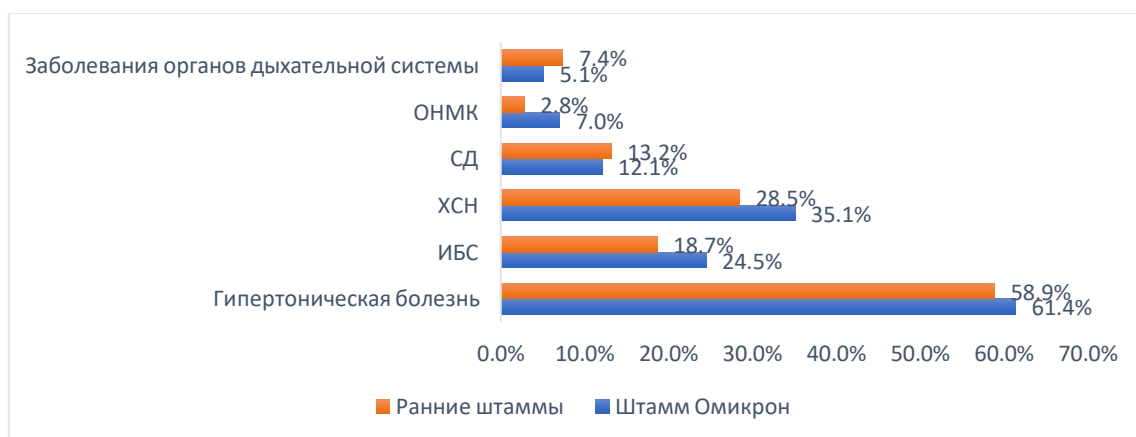


Рисунок 18 – Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов, перенесших Омикрон и более ранние штаммы

Примечание. \* $p < 0,05$

При анализе лабораторных показателей выявлено, что у пациентов с РЗ, перенесших более ранние штаммы, уровень СРБ, ферритина был выше, чем у

пациентов, перенесших штамм Омикрон ( $p < 0,05$ ). Остальные показатели были сопоставимы (таблица 15).

Таблица 15 – Лабораторные показатели в период COVID-19 у пациентов с РЗ, в зависимости от перенесенного штамма

Лабораторные показатели	Более ранние штаммы	Штамм Омикрон
Лейкоциты* $10^9/л$	4,9±1,7	5,2±1,8
Тромбоциты* $10^9/л$	174±105,4	171±105,3
СРБ, мг/л	44,9±11,1*	22,4±9,1
ЛДГ, Ед/л	278±104	224±91
Ферритин, нг/мл	258±112,3*	115±69,7

Примечание. \* $p < 0,05$

У пациентов с РА по сравнению с пациентами со СПА чаще наблюдалось обострение основного заболевания до дебюта COVID-19, вне зависимости от перенесенного штамма. Различий между возрастом, продолжительностью заболевания РЗ до COVID-19 и ИМТ между пациентами РА и СПА получено не было (таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика пациентов с РА и СПА в период COVID-19, вызванного штаммом Омикрон и более ранними штаммами

Характеристика пациентов		Ранние штаммы COVID-19 (n=214)		Штамм Омикрон COVID-19 (n=57)	
		РА (n=141)	СПА (n=73)	РА (n=44)	СПА (n=13)
пол	мужчины	19 (34,1%)	40 (54,8%)	4 (9%)	5 (38,4%)
	женщины	122 (86,5%)	33 (45,2%)	40 (91%)	8 (61,5%)
Возраст, лет		59,4±9,7	46,8±10,8	61,3±9,3	52,6±12,1
Продолжительность заболевания РЗ до COVID-19, лет		11,05±7,0	11,4±5,7	10,09±6,1	7,07±3,9
Обострение РЗ до COVID-19		76 (54%)*	45 (31,6%)	37 (84%)*	3 (23%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		27,2±4,1	23,5±4,1	26,0±6,1	26,5±4,0
Коморбидность		115 (81,5%)	34 (46,5%)*	37 (84%)	11 (84,6%)*
КТ-верифицированное поражение легких		99 (46,2%)	37 (50,6%)	14 (31,8%)	4 (30,7%)
Госпитализация в ВИГ		63 (29,4%)*	16 (22%)	8 (18,1%)*	2 (15,3%)

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении ранних штаммом и штамм Омикрон

Среди пациентов, перенесших ранние штаммы, КТ-верифицированное поражение легких регистрировалось чаще по сравнению с штаммом Омикрон (136 (63,5%) и 18 (31,5%) соответственно  $\chi^2$  36,26,  $p < 0,001$ ), что потребовало большего числа госпитализаций пациентов в ВИГ (79 (36,7%) против 10 (17,5%) соответственно,  $\chi^2$  106,04,  $p < 0,01$ ), (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика пациентов с РЗ и COVID-19, вызванного штаммом Омикрон и более ранними штаммами

Характеристика пациентов		Ранние штаммы COVID-19 (n=214)	Штамм Омикрон COVID-19 (n=57)
пол	мужчины	59 (27,5%)	9 (15,7%)
	женщины	155 (72,4%)	48 (84,2%)
РА		141 (65,8%)	44 (77,2%)
СПА		73 (34,1%)	13 (22,8%)
Возраст, лет		55,1±11,5	59,3±10,3
Продолжительность заболевания РЗ до COVID-19, лет		11,5±6,5	9,4±5,6
Обострение РЗ до COVID-19		154 (72%)	40 (70,1%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		26,3±4,38	26,1±5,58
Коморбидность		149 (69,6%)*	48 (84,2%)*
КТ-верифицированное поражение легких		136 (63,5%)**	18 (31,5%)**
Госпитализация в ВИГ		79 (36,7%)*	10 (17,5%)*

Примечание. \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$

При определении влияния исходной терапии РЗ на течение острого COVID-19 было выявлено, что пациенты, перенесшие штамм Омикрон, чаще получали ГКС (43 (45,6%) против 67 (31,3%),  $p < 0,001$ ), однако среди них не было исходно пациентов, получающих ГИБП (таблица 18).

Таблица 18 – Лекарственная терапия пациентов с РЗ в зависимости от перенесенного штамма

Характеристика пациентов	Ранние штаммы COVID-19 (n=214)	Штамм Омикрон COVID-19 (n=57)
Терапия ГКС до НКИ	67 (31,3%)	43 (45,6%)*
Терапия метотрексатом до НКИ	92 (43%)	23 (40,3%)

*Продолжение таблицы 18*

Характеристика пациентов	Ранние штаммы COVID-19 (n=214)	Штамм Омикрон COVID-19 (n=57)
Терапия сульфасалазином до НКИ	18 (8,4%)	4 (7,0%)
Терапия НПВП до НКИ	139 (64,9%)	43 (75,4%)
Терапия ГИБП до НКИ	31 (14,4%)	0

Примечание. \*p<0,01

Таким образом, при анализе жалоб COVID-19 выявлено, что у пациентов, перенесших ранние штаммы, достоверно чаще в дебюте COVID-19 преобладали такие жалобы, как общая слабость, отсутствие вкуса и обоняния, периодическое ощущение жара, повышение температуры тела, одышка (p<0,05). Среди пациентов, перенесших ранние штаммы, КТ-верифицированное поражение легких регистрировалось чаще, по сравнению с штаммом Омикрон, что потребовало большего числа госпитализаций в ВИГ. Однако, пациенты с коморбидной патологией преобладали в группе, перенесших штамм Омикрон. У пациентов с РА по сравнению с пациентами со СПА чаще наблюдалось обострение основного заболевания до дебюта COVID-19, вне зависимости от перенесенного штамма. При определении влияния исходной терапии РЗ на течение острого COVID-19 было выявлено, что пациенты, перенесшие штамм Омикрон, чаще получали ГКС, однако среди них не было исходно пациентов, получающих ГИБП.

### **Клинический случай №3**

Пациентка С., 1970 г.р. (52 г.), поступила 02.03.2022г. в ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, одышку, общую слабость, головную боль, сухой кашель.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка с 2017г. наблюдается у ревматолога с диагнозом РА, умеренной степени активности, принимает метилпреднизолон 6 мг/сут. С 2021г. в качестве БПВП принимает лефлуномид 10 мг/сут, при повышении дозы отмечается лейкопения и синдром цитолиза. Наблюдается в городском пульмонологическом центре с диагнозом фиброзирующий альвеолит (ревматоидное легкое), хроническое течение, стадия

формирования «сотового легкого», ДН 0-1. По результатам РКТ ОГК от 20.02.2019г.: По КТ картине больше данных за двусторонние интерстициальные изменения легких по типу альвеолита. По данным ФВД от 21.02.2019г.: ФЖЕЛ 82%, ОФВ1/ФЖЕЛ 110%, ЖЕЛ 77%, ОФВ1 81%. Заключение: очень легкое нарушение вентиляционной способности по рестриктивному (ограничительному) типу.

При объективном осмотре при поступлении в ПДО: состояние средней степени тяжести за счет ДН, сознание ясное. Рост 168 см, вес 86 кг. ИМТ 30,7 кг/м<sup>2</sup>. Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, умеренной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система: суставы внешне изменены. Болезненность при пальпации суставов кистей и стоп, лучезапястных и голеностопных суставов. Ограничение движений в лучезапястных, голеностопных суставах, мелких суставах кистей. Перкуторный звук над легкими – легочной. Дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. ЧДД 24 в минуту. SpO<sub>2</sub> 90%. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца приглушены, ритмичные, АД 130/100 мм рт. ст., ЧСС 92 в мин. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Размеры по Курлову 10\*9\*8 см. Селезенка не увеличена, размеры 6\*4 см.

ПЦР SARS-CoV-2 от 02.03.2022г.: обнаружен.

ОАК от 02.03.2022г.: ОАК: лейкоциты  $4,77 \cdot 10^9$ /л, эритроциты  $4,24 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 124 г/л, тромбоциты  $304 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 32 мм/час.

БАК от 02.03.2022г.: креатинин 67,1 мкмоль/л, ЛДГ 842,3 Ед/л, глюкоза 3,14 ммоль/л, АЛТ 38,4 Ед/л, АСТ 39,4 Ед/л, мочевины 3,9 ммоль/л, белок общий 69,8 г/л, билирубин общий 11,1 мкмоль/л, СРБ 48,9 мг/л, ферритин 132 нг/мл, РФ 150,0 Ед/мл, холестерин 7,3 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) 4,58 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) 1,38 ммоль/л, коэффициент атерогенности 3,8, калий 4,7 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л. Коагулограмма: МНО 1,11, протромбин по Квику 84%, фибриноген 4,66 г/л.

По данным РКТ ОГК от 02.03.2022г. – двусторонняя вирусная пневмония (КТ2), (рисунки 19 а, б).

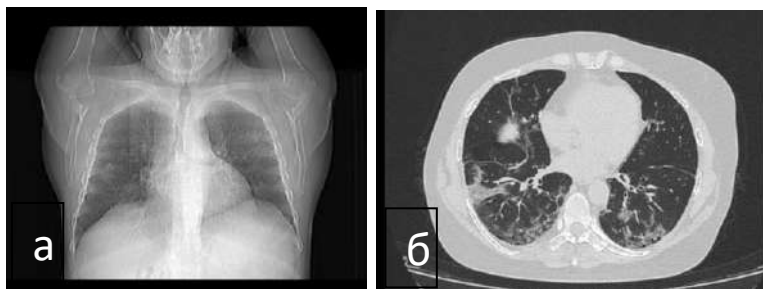


Рисунок 19 – РКТ ОГК в дебюте COVID-19: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости

Выставлен диагноз диагнозом «U07.2 J12.8 Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (неподтвержденная ФБУЗ), среднетяжелая форма, осложненная внебольничной двусторонней пневмонией, средней степени тяжести. ДН1. Шкала NEWS 8 баллов». Пациентка была переведена в ВИГ ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани.

Проведенное лечение: режим палатный, эноксапарин натрия 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно, омепразол 20 мг 2 раза в сутки внутрь, дексаметазон 24 мг в/в капельно 3 дня. На 3 день госпитализации на фоне проводимой терапии сохранение повышенной температуры до 38,1°C, сухой кашель, одышка, выраженная слабость, нарушение сна.

Анализы от 05.03.2022г.: ОАК: лейкоциты  $4,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $3,82 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 133 г/л, тромбоциты  $249 \cdot 10^9/\text{л}$ . БАК: креатинин 54,1 мкмоль/л, ЛДГ 221 Ед/л, глюкоза 4,29 ммоль/л, АЛТ 43,6 Ед/л, АСТ 53,9 Ед/л, мочевины 4,2 ммоль/л, белок общий 57,4 г/л, билирубин общий 9,7 мкмоль/л, СРБ 74,2 мг/л.

В связи с отрицательной клинико-лабораторной динамикой решено ввести Левилимаб (Илсира) 324 мг подкожно.

Анализы от 09.03.2022г.: ОАК: лейкоциты  $15,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 143 г/л, тромбоциты  $243 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 27 мм/час. БАК: креатинин 76 мкмоль/л, ЛДГ 224 Ед/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, АЛТ 63,8 Ед/л, АСТ



55,3 Ед/л, мочевина 3,0 ммоль/л, белок общий 63,9 г/л, билирубин общий 10,5 мкмоль/л, СРБ 15,8 мг/л, ферритин 96,4 нг/мл.

РКТ ОГК от 10.03.2022г.: признаки двусторонней полисегментной вирусной пневмонии КТ1. Положительная динамика по сравнению с данными от 02.03.2022г. (рисунок 20).



Рисунок 20 – РКТ ОГК На 8 день болезни COVID-19 (7 день госпитализации)

Ввиду лейкоцитоза, появления мокроты к терапии добавлен цефтриаксон 1,0 мг в/в капельно. На фоне проводимой терапии на 12 день госпитализации улучшение состояния: кашель с выделением вязкой, слизистой мокроты, улучшение результатов анализов крови (снижение СРБ), верифицирован регресс пневмонии по данным РКТ ОГК. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Через три месяца после перенесенной НКИ консультирована ревматологом в городском ревматологическом центре им. И.Г. Салихова, обращало на себя внимание сохранение высокой клинко-лабораторной активности РА, несмотря на прием метилпреднизолона 6 мг/сут, так же на фоне возобновления приема луфлуномида 10 мг/сут развитие синдрома цитолиза, что потребовало отмены лефлуномида. В течение года после перенесенной НКИ пациентка отмечала выраженную слабость, потливость, ухудшение памяти, рассеянность, плаксивость и нарушение сна. При попытке снижения дозы метилпреднизолона усиление сухого кашля. В апреле 2023г. начата терапия препаратом из группы блокаторов рецептора IL-6 – Левилимаб (Илсира) 162 мг п/к 1 раз в неделю с удовлетворительным клинко-лабораторным эффектом. На фоне проводимой терапии удалось снизить дозу метилпреднизолона до 4 мг/сут, показатели СРБ оставались в пределах нормы. Консультирована пульмонологом 08.09.2023г., по

результатам РКТ ОГК от 06.09.2023г.: сохраняется ретикулярная исчерченность с тракционными бронхоэктазами субплеврально в обоих легких. В нижних отделах пневмофиброзные тяжи. По данным ФВД от 14.09.2023г.: Индекс Тиффно – 84%, ОФВ1 – 94%, ЖЕЛ – 89%.

Особенностями данного клинического случая является то, что несмотря на инфицирование SARS-CoV-2 вариантом Омикрон, течение НКИ протекало в среднетяжелой форме, что потребовало динамического наблюдения в условиях ВИГ и назначения ГИБП. Факторами, утяжеляющие течение НКИ: гормонозависимость, умеренная активность РА и наличие системных проявлений РА в анамнезе (фиброзирующий альвеолит).

### **3.3. Летальные исходы пациентов с РЗ от COVID-19**

Большинство пациентов 280 (95,5%) выздоровело, у 13 (4,43%) был зафиксирован летальный исход. Структура диагнозов среди умерших пациентов оказалась следующей: 7 человек имели в анамнезе РА, 3 – АНЦА-ассоциированный васкулит, 2 – СЗСТ, 1 – СКВ.

Все пациенты были лицами женского пола, средний возраст составил 63,4 [60; 67] лет, средняя длительность РЗ до НКИ 14,1 [9,5; 11,5] лет. Все они имели хотя бы одну сопутствующую патологию: чаще других среди них встречались ГБ (n=5) и ИБС (n=5), избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, n=4), ожирение (ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup>, n=2) и СД (n=2). Данные детального анализа 7 летальных исходов у больных с РЗ приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Структура летальных исходов у исследованных пациентов с COVID-19 и РЗ

№	Пол/ возраст (годы)	РЗ	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Сопутствующие заболевания					Активность РЗ	Терапия РЗ до НКИ	Данные КТ при обращении
				ГБ	ИБС	СД	Онкология	ХСН, ФК II-III			
1	Ж/ 61	АНЦА-вакулит с 2019г.	25,3	–	–	–	+	–	3	Циклофосфан 1000 мг + метилпреднизолон (МП) 10 мг	2→3
2	Ж/ 60	Криоглобулинемический васкулит с 2010г.	22,3	+	+	–	–	–	2	Преднизолон 5 мг + гидроксихлорохин (ГХ) 200 мг+ МП 16 мг	3
3	Ж/ 70	РА с 2011г.	27,1	+	+	+	–	+	3	Лефлуномид 20 мг+ ГХ 400 мг+ МП 8 мг	2
4	Ж/ 64	СКВ с 1974г.	26,4	+	+	+	–	+	2	ГХ 200 мг + микрофенолат мофетил 500 мг + МП 6 мг	3
5	Ж/60	РА с 2010г.	27,5	+	+	–	–	+	3	Ритуксимаб (РТМ) 1000 мг + азатиоприн 100 мг + метотрексат 17,5 мг + МП 4 мг	2→4
6	Ж/ 57	РА с 2007г.	30,2	+	+	–	–	–	3	РТМ 500 мг + МП 12 мг	2→3
7	Ж/ 72	РА с 2010г.	30,6	+	–	–	–	+	3	РТМ 500 мг + преднизолон 10 мг	3→4

В данной когорте больных на момент дебюта НКИ пациентка №1 наблюдалась с АНЦА-васкулитом – гранулематозом с полиангиитом, который сопровождался преимущественным поражением легких (образование правого легкого, деформация правого верхнедолевого бронха), почек (гломерулонефрит, скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ 86 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), вторичной сенсомоторной полинейропатией в форме нижнего преимущественно дистального парапареза и монопареза в правой руке, дакриоциститом, поражением кожи (трофические язвы обеих голеней). У пациентки №2 криоглобулинемический васкулит был ассоциирован с хроническим вирусным гепатитом С. Пациентка №4 на момент инфицирования COVID-19 наблюдалась с СКВ умеренной степени активности (SLEDAI 2К 8 баллов), с поражением центральной нервной системы (органический мозговой синдром), суставов (полиартрит), кожи («бабочка» в анамнезе), почек (люпус-нефрит, хроническая болезнь почек С2, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ 86 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), легких (альвеолит, ДН1), криоглобулинемия. У пациентки №6 на тяжесть течение COVID-19 повлияли ИБС – стенокардия напряжения ФК2, постинфарктный кардиосклероз (Q нижебазальный инфаркт миокарда от 2016г., повторный инфаркт от 06.05.2018г., чрескожное коронарное вмешательство на огибающей артерии в 11 сегменте от 06.05.2018г., стеноз передней нисходящей артерии на 85%, окклюзия правой коронарной артерии 2 сегмента).

Все пациенты были госпитализированы на 4–7 сутки от момента инфицирования, сатурация при поступлении (SpO<sub>2</sub>) составляла 84,5 [81; 88,5] %. При поступлении в ВИГ у 4 из этих пациенток объем поражения легких составил 25–50%, в динамике наблюдалось увеличение этого показателя до 75% и более. Пациентам во время COVID-19 были назначены ГКС, низкомолекулярные гепарины, антибактериальная терапия, кислородотерапия. У всех пациентов была диагностирована пневмония с поражением легких (КТЗ–4) с развитием ОРДС и тяжелой ДН, что потребовало проведения ИВЛ. В среднем, летальный исход был зафиксирован на 10 [8,5;13,5] день со дня госпитализации.

При анализе фактора коморбидности было выявлено, что ГБ II и III стадии влияли на неблагоприятный исход НКИ в 50,0 и 37,5% случаях соответственно. Наличие ИБС и ХСН ФК II-III внесли вклад в развитие неблагоприятного исхода COVID-19 в 25,0 и 12,5% случаях соответственно.

Основными факторами, ассоциированными со смертельным исходом COVID-19, являлись: ГБ (ОШ 1,16; 95% ДИ: 0,08–2,49,  $p < 0,032$ ), ИБС (ОШ 2,21; 95% ДИ: 2,09–5,46,  $p < 0,025$ ), ХСН (ОШ 2,43; 95% ДИ: 2,18–6,12,  $p < 0,023$ ), возраст старше 55 лет (ОШ 1,16; 95% ДИ: 1,02–2,21,  $p < 0,038$ ), применение ритуксимаба до НКИ (ОШ 3,11; 95% ДИ: 1,24–6,51,  $p < 0,021$ ). На момент дебюта НКИ у пациентов наблюдалась умеренная и высокая степени активности РЗ. Умеренная и высокая степени активность РЗ до COVID-19 достоверно оказывали влияние на смертельный исход (ОШ 2,15; 95% ДИ: 1,09–5,64,  $p < 0,003$ ), (рисунок 21).

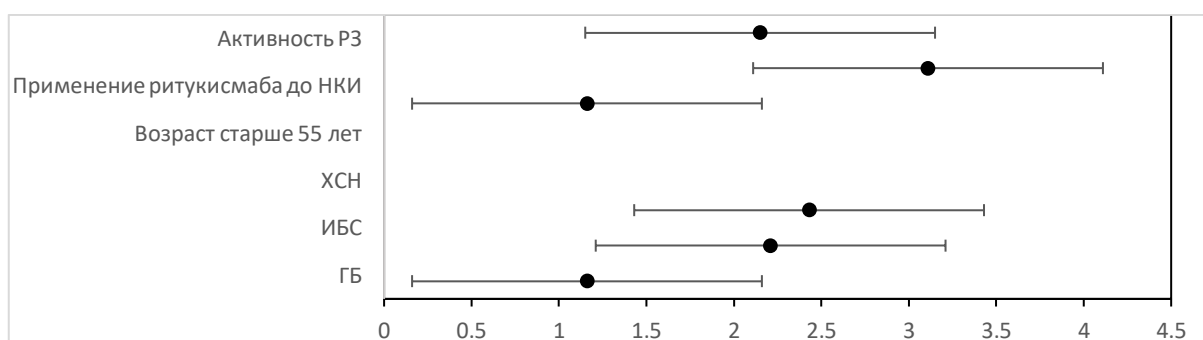


Рисунок 21 – Факторы риска, связанные со смертельным исходом COVID-19 у пациентов с РЗ

### 3.4. Частота формирования и течение постковидного синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов

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. При заполнении опросника углубленной диспансеризации через 3 месяца после перенесенного COVID-19 чаще всего пациенты жаловались на усталость, и/или

мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения у 65 (79,2%) пациентов, усиление болей в суставах – 61 (74,3%).

Частота жалоб, характерных для постковидного синдрома, сохранялась на высоком уровне на протяжении 12 месяцев. При этом частота таких жалоб, как усталость и/или мышечные боли и/или головные боли и/или дизавтономия и/или когнитивные нарушения, что расценивалось как функциональные нарушения регуляции деятельности внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов) и/или снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга на протяжении 9 месяцев встречалась более чем у половины опрошенных — 83 (61,4%) пациентов. Отмечено достоверное снижение частоты встречаемости болей в суставах, начиная с 9 месяца после перенесенного COVID-19 (79 (58,7%) против 47 (37,5%),  $p < 0,05$ ).

Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем пациенты также отметили ухудшение, максимум которого приходился через 3 месяца после перенесенной НКИ. Наиболее частыми жалобами были одышка, снижение переносимости физической нагрузки — 41 (50%) пациентов. Со стороны сердечно-сосудистой системы, как правило, пациентов беспокоили боли в груди, сердцебиение и отеки на ногах – 30 (36,5%) человек.

Таблица 20 – 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 физической нагрузки и/или хронический 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%)
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 перенесенной НКИ	6 (7,3%)	4 (3,2%)	5 (3,5%)	2 (1,78%)

## Продолжение таблицы 20

Жалобы	Через 3 мес. (n=82)	Через 6 мес. (n=125)	Через 9 мес. (n=135)	Через 12 мес. (n=126)
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 с момента выздоровления 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.

При разделении пациентов с РЗ на группы с РА и СПА с последующей оценкой частоты развития и характера течения постковидного синдрома было выявлено, что частота развития постковидного синдрома среди пациентов с РА составила 73,7%, среди пациентов со СПА – 61,3%. Чаще всего пациенты с РА и СПА отмечали усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения 87,3% и 71% соответственно, усиление болей в суставах – вторая по встречаемости жалоба 81,6% и 65,1% соответственно. Отмечено снижение частоты встречаемости жалоб, характерных для постковидного синдрома среди пациентов с РА на 9 месяцев – 54%, среди пациентов со СПА на 6 месяцев – 47,3%. Стоит отметить, что такие жалобы, как одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель достоверно чаще встречались у пациентов с РА (31 (52,2%) против 11 (47,8%),  $p < 0,05$ ) через 3 месяца, (35 (41,6%) против 9 (21,9%),  $p < 0,05$ ) через 6 месяцев после НКИ. Выпадение волос или появление кожной сыпи достоверно чаще отмечали пациенты со СПА через 3 и 6 месяцев после НКИ по сравнению с пациентами с РА (13 (56,5%) против 15 (25,4%),  $p < 0,05$  и 11 (26,8%) против 15 (17,8%),  $p < 0,05$ ) соответственно. У пациентов с РА, в отличие от пациентов со СПА, повышенная температура тела сохранялась на протяжении 12 месяцев наблюдения (рисунок 22).

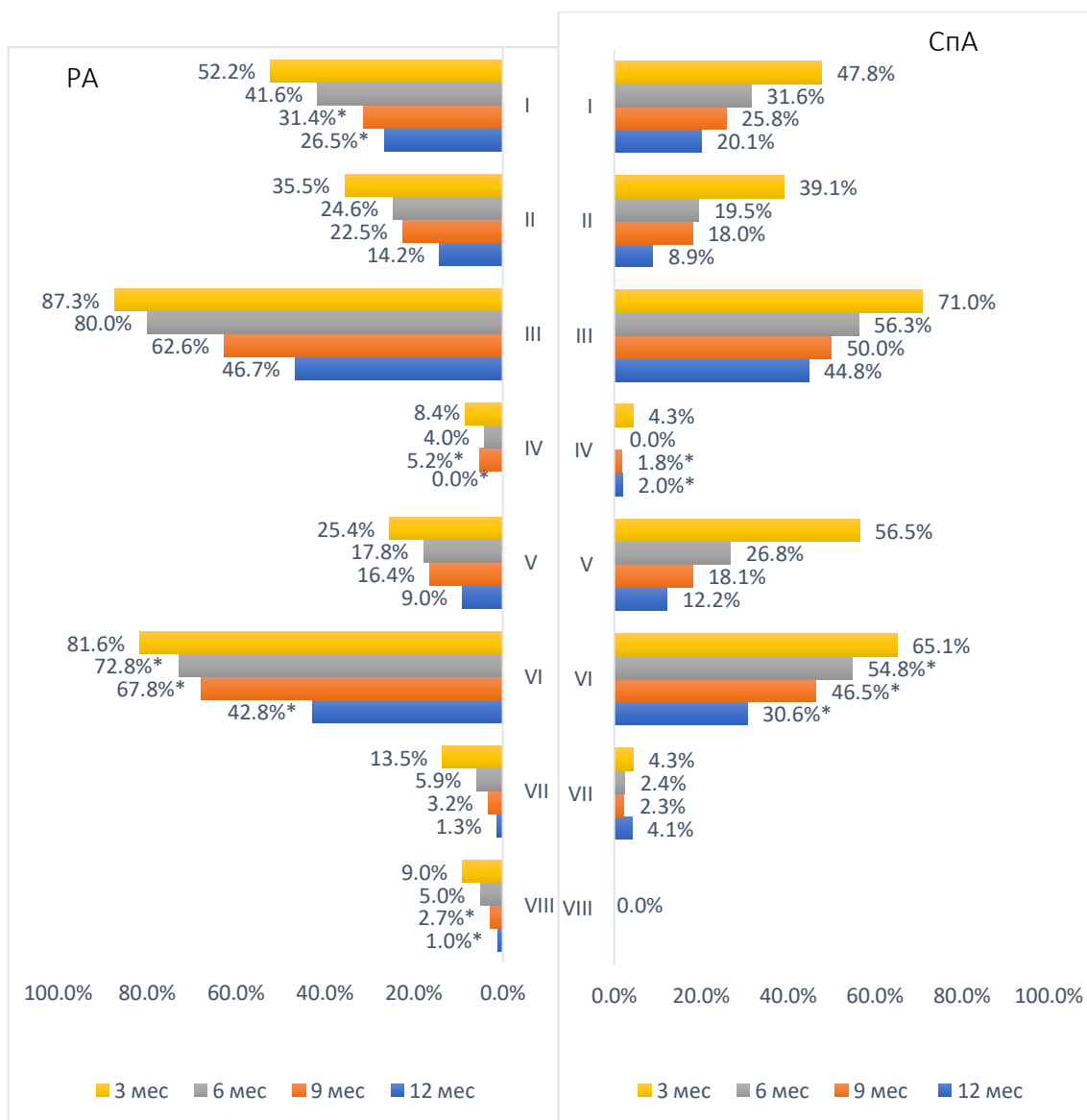


Рисунок 22 – Частота проявлений постковидного синдрома у пациентов с РА и СпА, перенесших COVID-19

Примечание. \* $p < 0,05$

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

Среди пациентов с ПсА постковидный синдром на 3 месяца встречался с частотой 64%, с АС – 58,8%. Пациенты с ПсА чаще отмечали усталость, и/или мышечные боли, и/или головную боль, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения по сравнению с пациентами с АС (79,3% и 62,8%,  $p < 0,05$ ), выпадение



волос или появление кожной сыпи чаще по сравнению с пациентами с РА (56,5% и 25,4%,  $p < 0,05$ ), (таблица 21).

Таблица 21 – 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 НКИ	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. \* -  $p < 0,05$

Максимальное количество жалоб, связанных с когнитивными нарушениями, тревогой и депрессией было отмечено к 3 месяцу после перенесенного COVID-19, к 9 месяцу частота жалоб снижалась (рисунок 23).

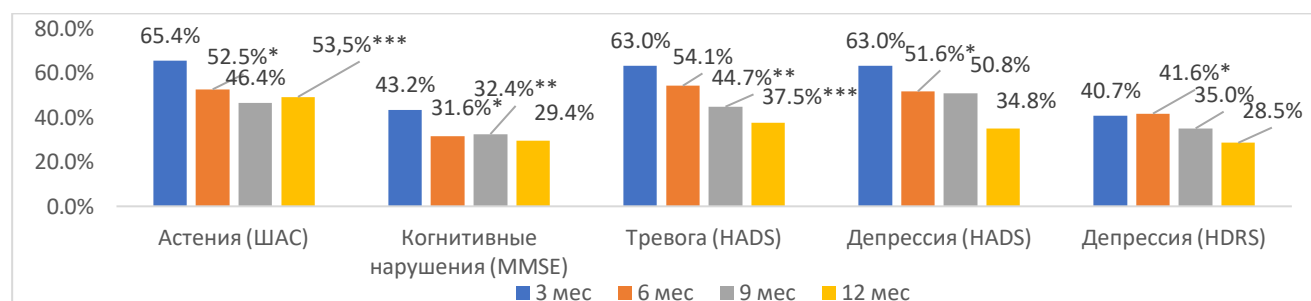


Рисунок 23 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ после перенесенного COVID-19

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

Во время каждого очного визита и опроса пациенты предъявляли жалобы на повышенную истощаемость, раздражительность, расстройства сна, физическую слабость, что нашло подтверждение в результатах теста-опросника ШАС по Л.Д. Малковой, где максимального своего значения показатель астении достигал на 3 месяц после перенесенной НКИ – 53 (65,4%) опрошенных. Также отмечено, что на протяжении года астения встречалась у половины опрошенных – 73 (53,5%).

Средний результат MMSE показал отсутствие когнитивных нарушений. При оценке тревоги и депрессии по шкале HADS было выявлено, что на протяжении полугода после перенесенного COVID-19 у пациентов были зарегистрированы признаки «субклинически выраженной тревоги и депрессии», на остальных сроках средний показатель тревоги и депрессии был в норме. При оценке депрессии по шкале Гамильтона было выявлено, что на протяжении полугода у части пациентов сохранялись признаки «легкого депрессивного расстройства» (таблица 22).

Таблица 22 – Интерпретация результатов опросников ШАС, MMSE, HADS, шкалы Гамильтона у пациентов с РЗ

	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
ШАС	65 [44;82]	56,5 [39,7;75,2]	54 [36;68]	54 [38;67,5]
MMSE	28 [28,5;29]	28,8 [28;30]	28,7 [28;30]	28,9 [28;30]
тревога (HADS)	8,8 [5;12,25]	7,1 [4;10]	6,7 [3;10]	6,1 [2,7;8]
депрессия (HADS)	9 [4;14]	10 [3;17]	7,1 [3,2;10]	6,2 [3;8]
депрессия (шкала Гамильтона)	6 [2;10]	5,8 [2;10]	4,9 [2;8,7]	4,5 [2;7]

Таким образом, постковидные проявления встречались примерно у 67,8% пациентов с РЗ, что согласуется с литературными данными, где частота постковидного синдром варьирует в диапазоне от 26% до 68%. Наиболее частыми жалобами среди пациентов являлись усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения – 65 (79,2%), вторая по частоте встречаемости жалоба – боль в суставах 61 (74,3%). К 3 месяцу после перенесенного COVID-19 было выявлено наибольшее количество

пациентов с постковидным синдромом, к 9 месяцу частота жалоб постепенно снижалась. Среди пациентов с РА постковидный синдром на 3 месяц встречался у 73,7%, среди пациентов со СПА у 61,3%. Было отмечено, что для РА характерно более длительное сохранение жалоб постковидного синдрома, по сравнению с пациентами со СПА. Так, снижение частоты встречаемости постковидных проявлений среди пациентов с РА зафиксировано на 9 месяц – 53%, среди пациентов со СПА на 6 месяц – 44,3%. Максимальное количество пациентов с признаками когнитивных нарушений, тревоги, депрессии и астении зафиксировано через 3 месяца после перенесенного COVID-19.

#### ***3.4.1. Сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов с РА и СПА и КТ-верифицированным поражением легких и без него***

Был проведен сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов в зависимости от наличия поражения легких. При заполнении опросника углубленной диспансеризации было выявлено, что у пациентов с КТ-верифицированным поражением легких чаще встречались жалобы, характерные для постковидного синдрома (76,2% против 58,7%,  $p < 0,05$ ). При этом наиболее частыми жалобами у пациентов в обеих группах были усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения и боли в суставах.

Частота жалоб у пациентов достигала своего максимума на 3 месяц, к 9-12 месяцу была отмечена тенденция к снижению. Такие жалобы, как одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель, боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей встречались достоверно чаще на 3, 6 месяцы после перенесенного COVID-19 среди пациентов с КТ-верифицированным поражением легких ( $p < 0,05$ ). Боли в суставах чаще встречались у пациентов с поражением легких через 3 месяца после перенесенного COVID-19 и реже через 9 и 12 месяцев после перенесенного COVID-19 ( $p < 0,05$ ). При динамическом наблюдении выявлено достоверное снижение усталости, и/или мышечной боли, и/или головной боли, и/или

дизавтономии, и/или когнитивных нарушений среди пациентов с КТ-верифицированным поражением легких на 12 месяц ( $p < 0,05$ ), (рисунок 24).

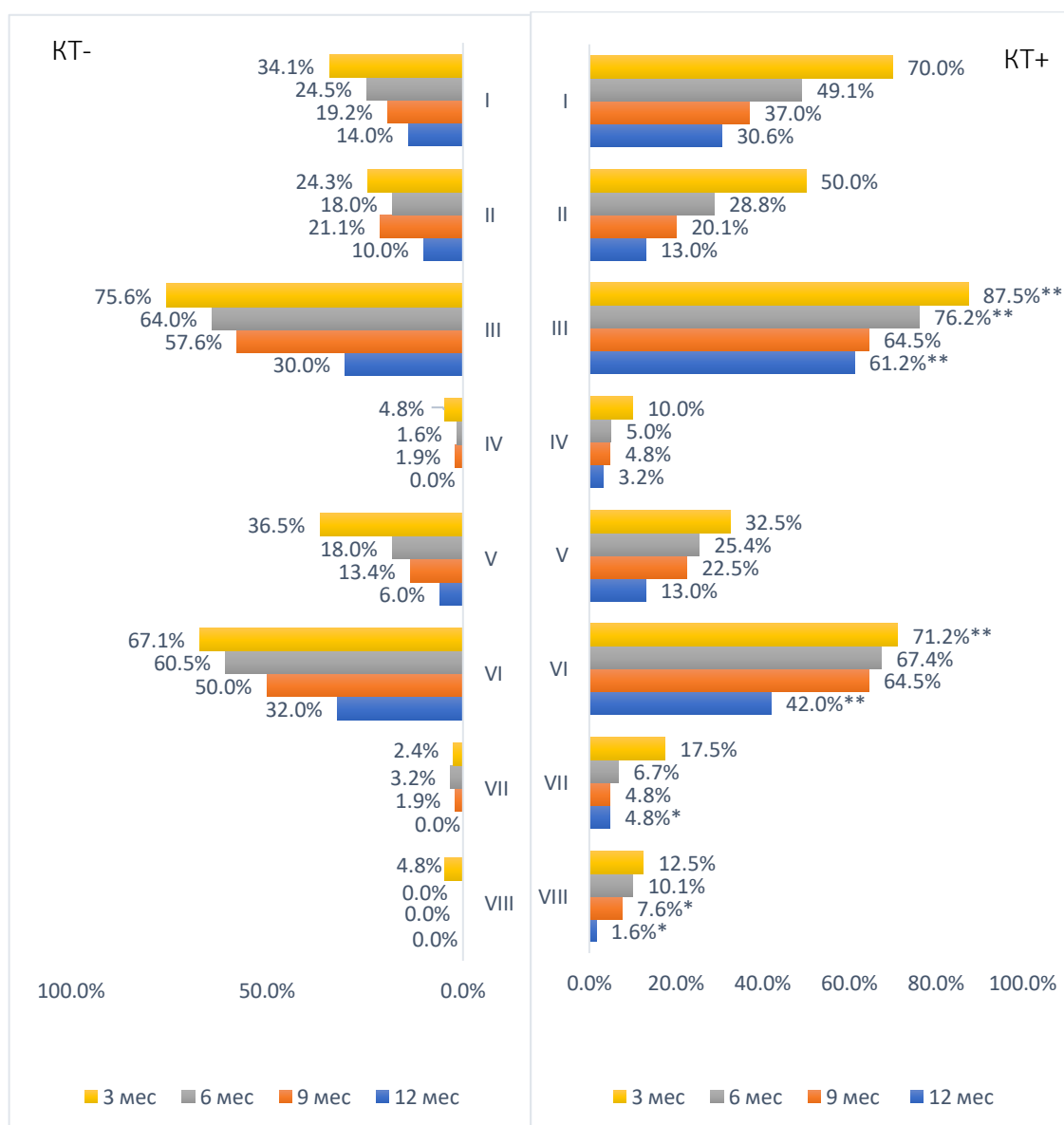


Рисунок 24 – Частота проявлений постковидного синдрома у пациентов с РЗ в зависимости от поражения легких

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении КТ+ и КТ-, \*\* $p < 0,05$  при сопоставлении значений КТ+ на 3,6,9,12 месяцы.

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

При разделении пациентов с РЗ на группы с РА и СПА с последующей оценкой частоты развития и характера течения постковидного синдрома в

зависимости от поражения легких, было выявлено, что вне зависимости от тяжести течения НКИ, пациенты с РА чаще и дольше предъявляли жалобы характерные для постковидного синдрома по сравнению с пациентами со СПА. Частота проявлений постковидного синдрома без поражения легких среди пациентов с РА достигла 62,8%, со СПА - 55,2%. Пациенты с РА, перенесшие легкое течение НКИ, достоверно чаще предъявляли жалобы на усталость, и/или мышечные боли, и/или головную боль и/или когнитивные нарушения по сравнению с пациентами со СПА на протяжении всего периода наблюдения. При тяжелом течении НКИ, частота встречаемости постковидного синдрома среди пациентов с РА составила 82,1%, среди пациентов со СПА – 70,7%. Тенденция к снижению характерных жалоб для постковидного синдрома зафиксирована на 9 месяц наблюдения (рисунки 25, 26).

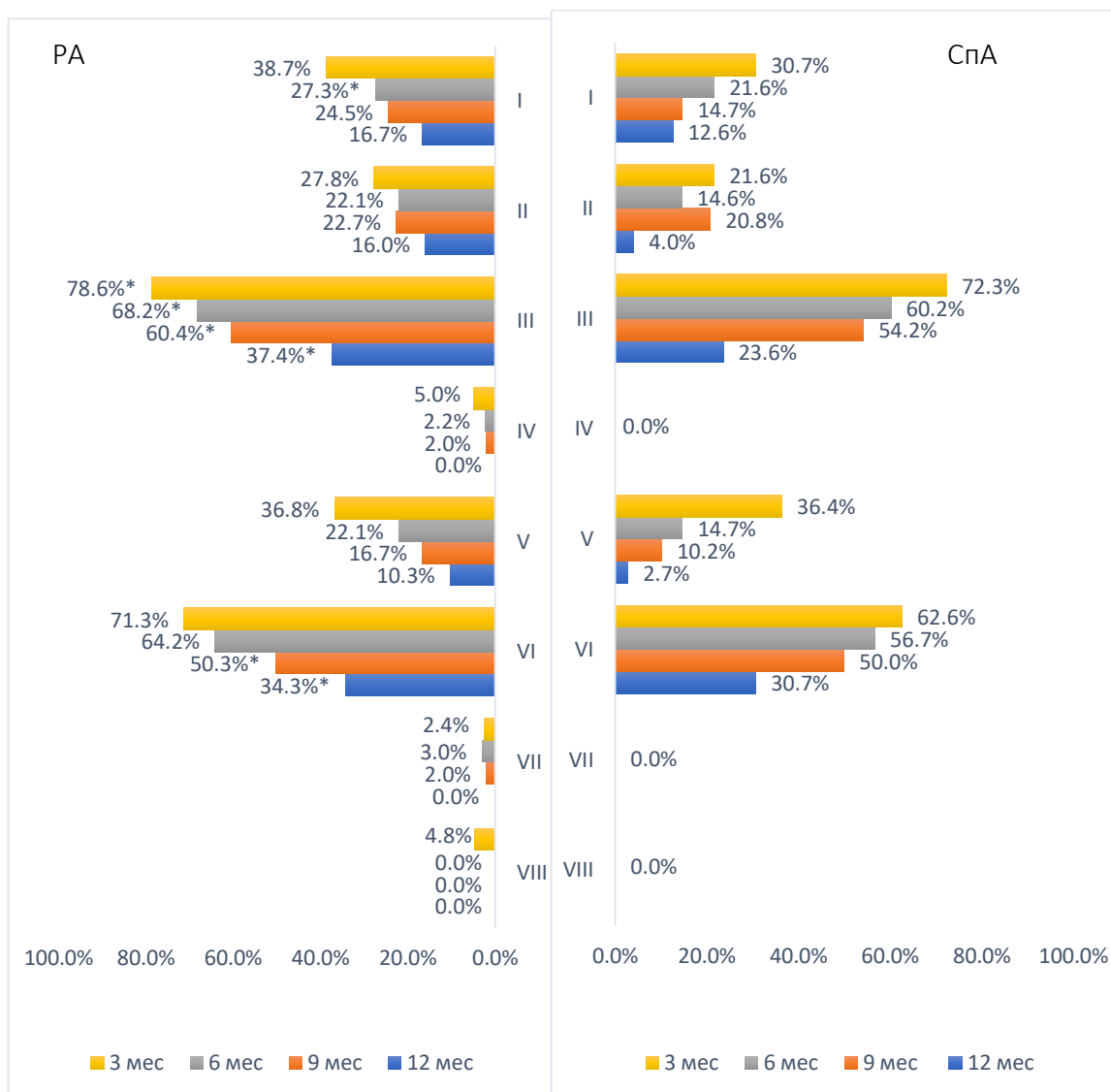


Рисунок 25 – Частота проявлений постковидного синдрома среди пациентов с РА и SpA без поражения легких

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении РА и SpA

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

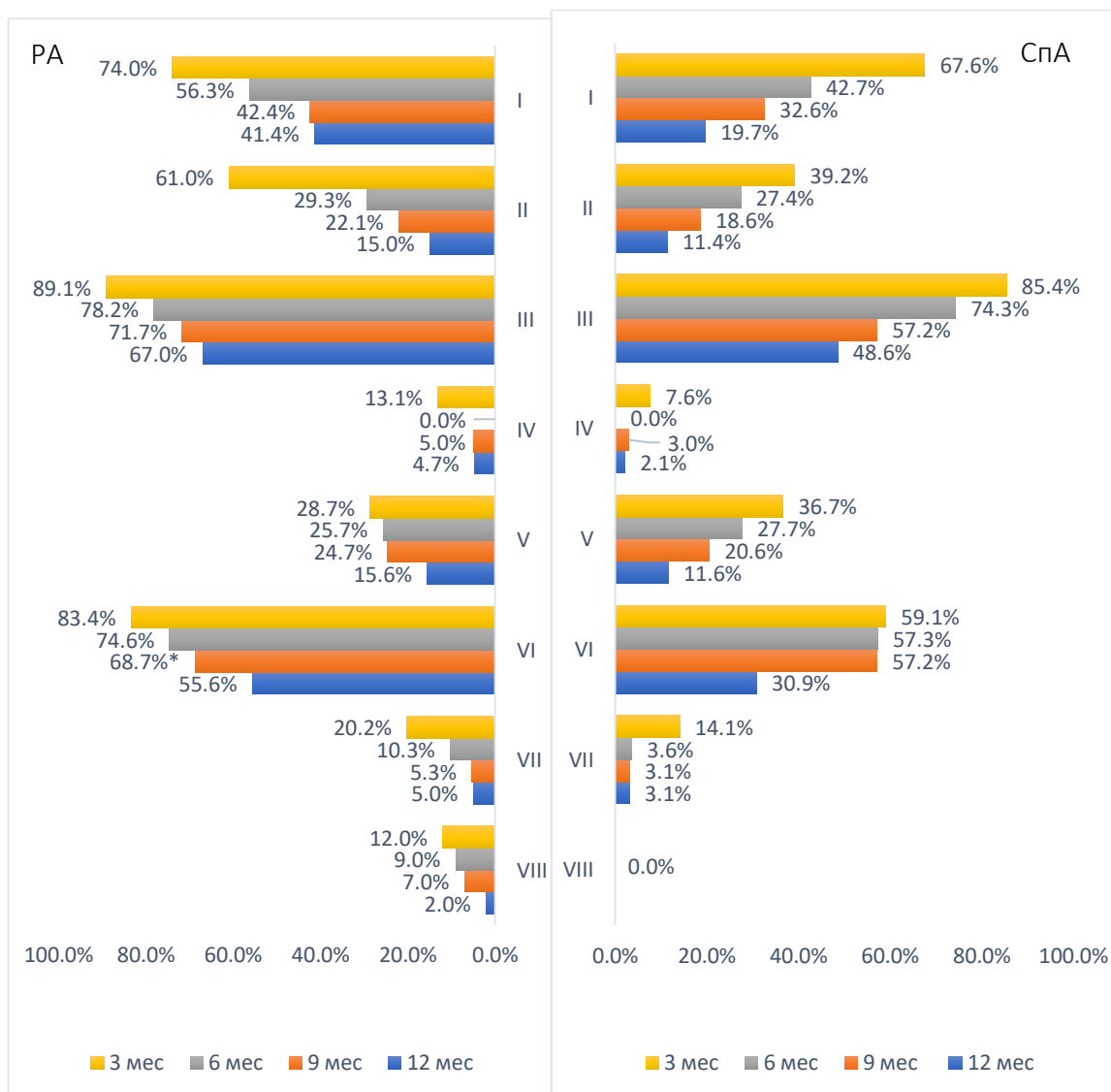


Рисунок 26 – Частота проявлений постковидного синдрома среди пациентов с РА и SpA с КТ-верифицированным поражением легких

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении РА и SpA

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

У пациентов с поражением легких была отмечена тенденция к более частому и длительному развитию нарушений по данным всех опросников. В обеих группах пациентов нарушения по шкалам HADS (тревога и депрессия), ШАС (астения) чаще встречались через 3 месяца после НКИ. Депрессия по шкале Гамильтона среди пациентов с поражением легких чаще встречалась через 9

месяцев, без поражения легких через 6 месяцев. Среди пациентов с поражением легких по сравнению с пациентами без поражения легких астения (47 (66,1%) и 23 (44,0%),  $p < 0,05$ ), тревога (HADS) (39 (54,8%) и 18 (34,0%),  $p < 0,05$ ), депрессия (HADS) (38 (53,2%) и 15 (28,0%),  $p < 0,05$ ), когнитивные нарушения (17 (24,1%) и 3 (6,0%),  $p < 0,05$ ) чаще встречались через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 (рисунки 27, 28).

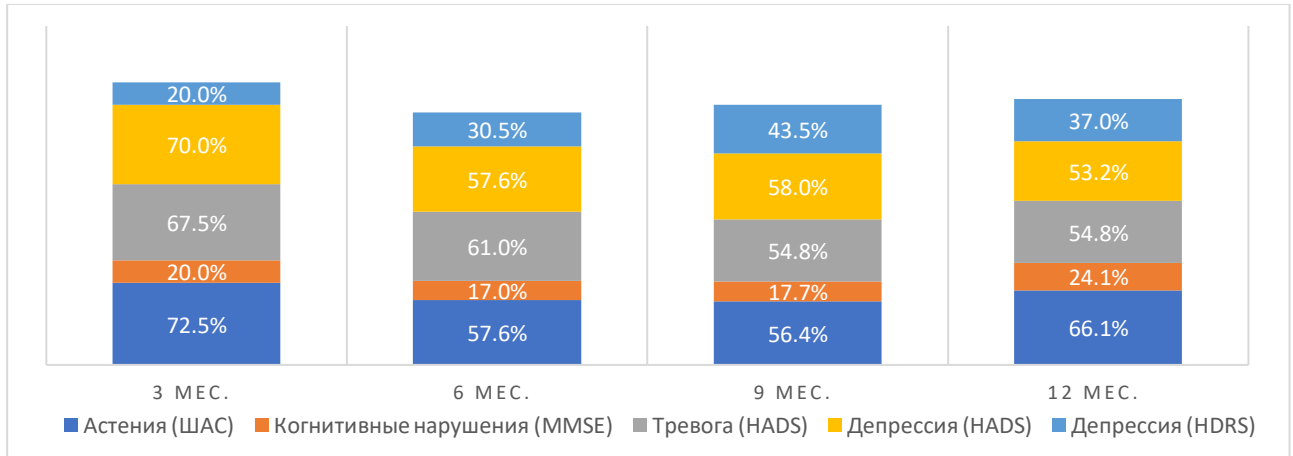


Рисунок 27 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с поражением легких

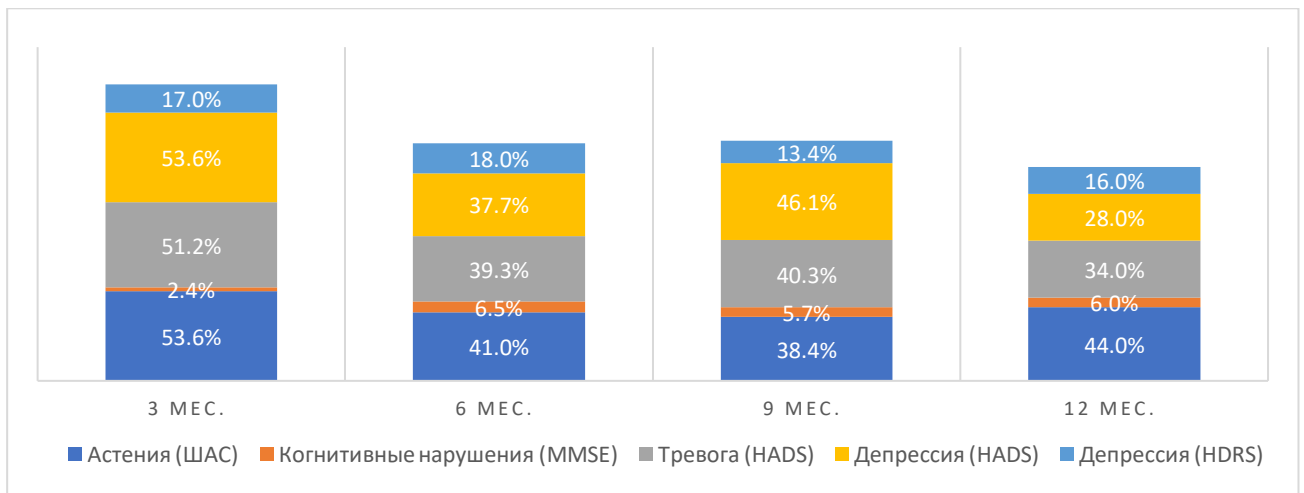


Рисунок 28 – Наличие признаков астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, в зависимости без поражения легких

Поражение легких после перенесенного COVID-19 приводило к более выраженной 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. Наличие КТ-верифицированной пневмонии оказывало влияние на показатели когнитивных нарушений согласно опроснику MMSE через 6 месяцев ( $p < 0,000$ ); на показатели астении согласно опроснику ШАС через 6 месяцев ( $p < 0,024$ ), (рисунки 29 а, б, в, г). При попытке выделить отдельные нозологии, выявлено достоверно значимое влияние у пациентов с РА и КТ-верифицированной вирусной пневмонией на когнитивные нарушения согласно опроснику MMSE ( $p < 0,005$ ) и показатели тревоги по опроснику HADS ( $p < 0,05$ ) на 3 и 6 месяцы после перенесенной НКИ.

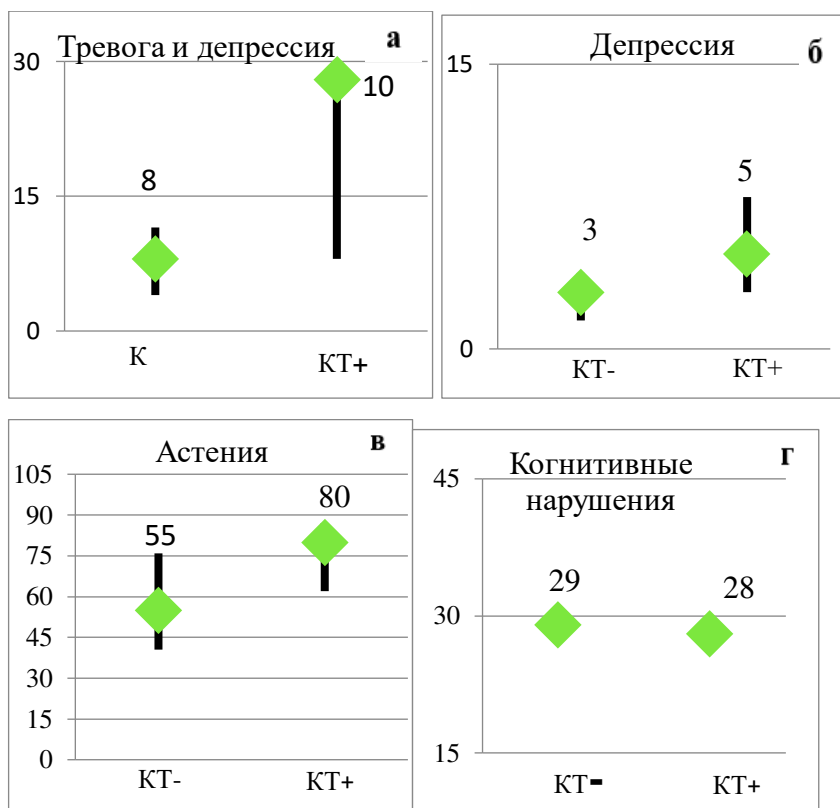


Рисунок 29 – Показатели тревоги, депрессии, астении и когнитивных нарушений через 3 месяцев после перенесенного COVID-19 в зависимости от поражения легких: а – тревоги и депрессии согласно опроснику HADS, б – депрессии согласно опроснику HDRS, в – астении согласно ШАС, г – когнитивные нарушения согласно опроснику MMSE

Таким образом, постковидные проявления встречались примерно у 76,2% пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких и у 58,7% пациентов без поражения легких ( $p < 0,05$ ). Частота жалоб у пациентов достигала своего

максимума через 3 месяца, при этом наиболее частыми жалобами у пациентов обеих групп были усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения и боли в суставах. Такие жалобы, как одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель, боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей встречались достоверно чаще через 3, 6 месяцев после перенесенного COVID-19 среди пациентов с КТ-верифицированным поражением легких ( $p < 0,05$ ). К 9-12 месяцу была отмечена тенденция к снижению, стоит отметить, что жалобы, характерных для постковидного синдрома, дольше сохранялись у пациентов с КТ-верифицированным поражением легких. Поражение легких после перенесенного COVID-19 приводило к более выраженной астении, тревоги, депрессии и когнитивным нарушениям через 3 месяца по сравнению с группой пациентов без пневмонии.

#### ***3.4.2. Сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов с РА, СпА и КТ-верифицированным поражением в зависимости от наличия ДН***

При проспективном наблюдении за 96 пациентами с перенесенным поражением легких в зависимости от наличия ДН на 3 месяц после перенесённого COVID-19 выявлено, что у 86,2% с ДН встречались жалобы, характерные для постковидного синдрома, среди пациентов без ДН 68,2%. Наиболее распространенными жалобами среди пациентов были усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения, боль в суставах. У половины опрошенных в обеих группах встречались жалобы на одышку, снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель и боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей: без ДН в 43,1%, с ДН 65,2% случаях. К 9 месяцу частота жалоб, характерных для постковидного синдрома, сохранялась, тенденция к снижению частоты характерных жалоб была отмечена к 12 месяцу. Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель, боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей через 12 месяцев чаще

встречались у пациентов с ДН ( $p < 0,05$ ). Таким образом, пациенты с ДН чаще и дольше предъявляли жалобы, характерные для постковидного синдрома (рисунок 30).

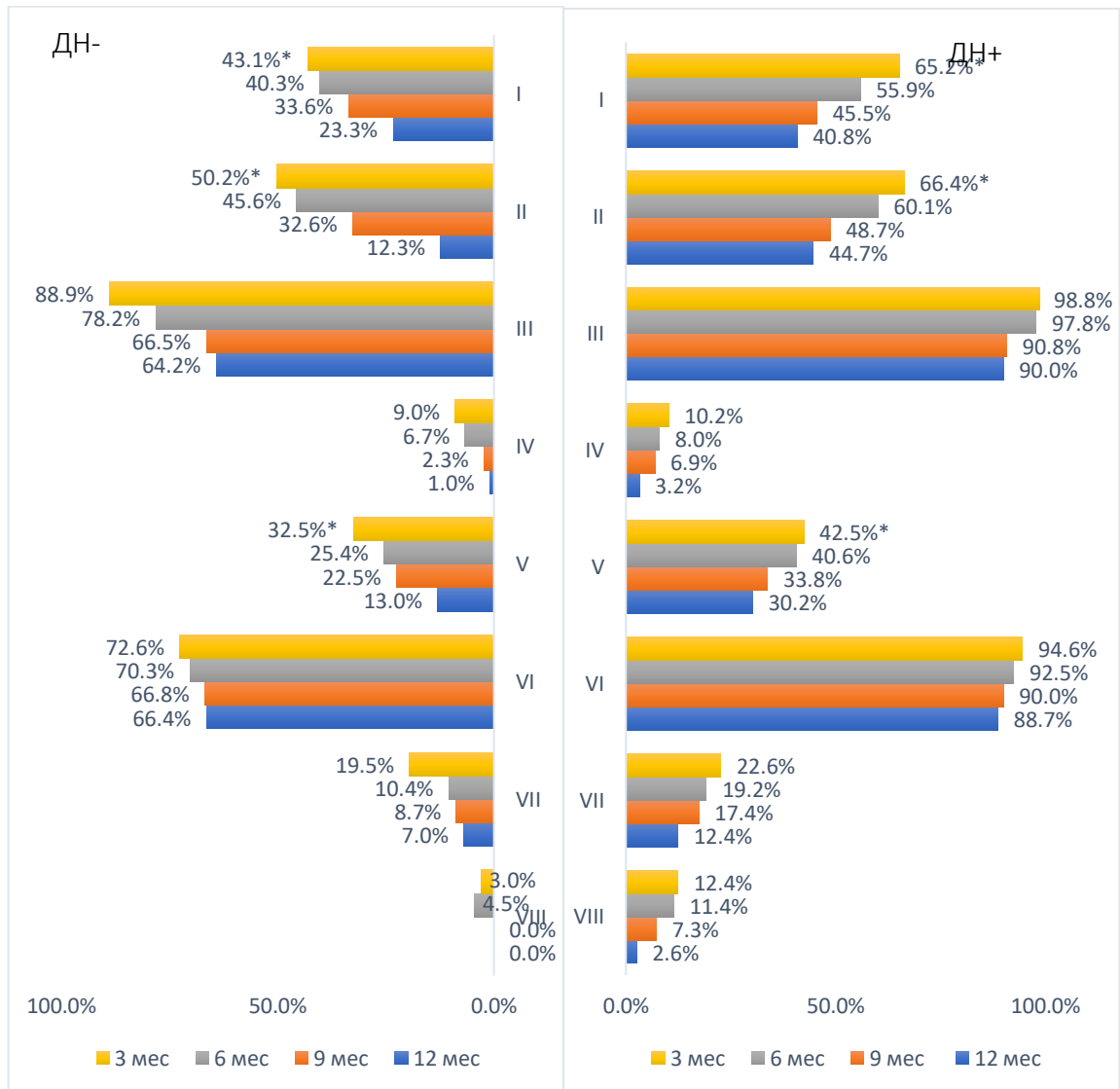


Рисунок 30 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с РЗ, в зависимости от наличия ДН

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении ДН+ и ДН-

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

При разделении пациентов с РЗ на группы с РА и СПА с последующей оценкой частоты развития и характера течения постковидного синдрома в

зависимости от наличия ДН, было выявлено, что пациенты с РА чаще и дольше предъявляли жалобы характерные для постковидного синдрома по сравнению с пациентами со СПА. Частота проявлений постковидного синдрома без ДН среди пациентов с РА достигла 72,4%, при СПА – 65,7%, при тяжелом течении НКИ с ДН среди пациентов с РА составила 88,4%, со СПА – 83,3%. Тенденция к снижению характерных жалоб для постковидного синдрома была зафиксирована на 12 месяц наблюдения среди пациентов с РА и СПА – 72,8% против 68,2% соответственно (таблицы 23, 24).

Таблица 23 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с РА и СПА без ДН

Жалобы	Через 3 мес. РА/СПА (%)	Через 6 мес. РА/СПА (%)	Через 9 мес. РА/СПА (%)	Через 12 мес. РА/СПА (%)
Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель	46,7/40,1	44,6/36,3	37,2/36,3	26,7/20,7
Боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей	54,3/46,2	48,3/42,3	34,7/30,6	15/11,4
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения	92/84,7	84,6/72,4	68,3/64,3	66,1/61,3
Нестабильное течение СД (ранее протекавшего стабильно) или выявление СД после НКИ	11,4/7,1	7,4/0	4,1/1	0/2
Выпадение волос или появление кожной сыпи	34,1/30,4	26,7/24,7	24,6/20,7	15,1/11,4
Боль в суставах	78,7/72,3	71,3/69,4	69,3/59,4	67,3/42,7
Потеря вкуса и/или обоняния	21,3/17,6	12,4/9,1	9,1/6,7	8,4/0
Сохранение повышенной температуры после перенесенной НКИ	4,5/0	9/0	0/0	0/0

Таблица 24 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с РА и СПА с ДН

Жалобы	Через 3 мес. РА/СПА (%)	Через 6 мес. РА/СПА (%)	Через 9 мес. РА/СПА (%)	Через 12 мес. РА/СПА (%)
Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель	67,3/63,4	61,4/49,7	46,4/42,7	42,3/38,6

Продолжение таблицы 24

Жалобы	Через 3 мес. РА/СПА (%)	Через 6 мес. РА/СПА (%)	Через 9 мес. РА/СПА (%)	Через 12 мес. РА/СПА (%)
Боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей	67,6/64,6	63,6/57,4	54,6/47,9	44,6/43,1
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения	100/96,4	97,6/94,2	93,7/87,2	90/86,9
Нестабильное течение СД (ранее протекавшего стабильно) или выявление СД после НКИ	12,4/8,4	8/0	6,9/0	0/3,2
Выпадение волос или появление кожной сыпи	34,5/50,1	37,6/43,6	33/32,8	30/27,9
Боль в суставах	98/90,2	92,5/84,7	88,4/81,7	86,3/79,7
Потеря вкуса и/или обоняния	24,7/21,6	21,7/17,4	19,2/15,6	15,4/9,6
Сохранение повышенной температуры после НКИ	12,4/0	11,4/0	7,3/0	2,6/0

У пациентов с ДН была отмечена тенденция к более частому и длительному сохранению тревожных, депрессивных, когнитивных нарушений, а также астении согласно опросникам. Максимальные значения были зафиксированы на 3 месяца вне зависимости от ДН. Тенденция к снижению у пациентов без ДН отмечена на 9 месяц, у пациентов с ДН на 12 месяц (рисунки 31, 32).

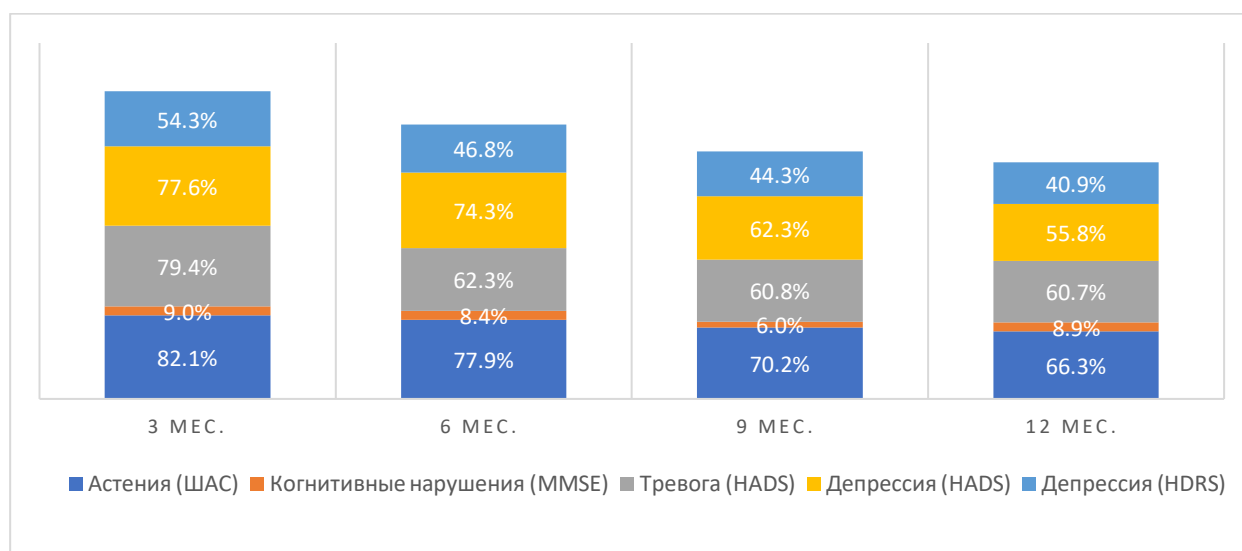


Рисунок 31 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 без ДН

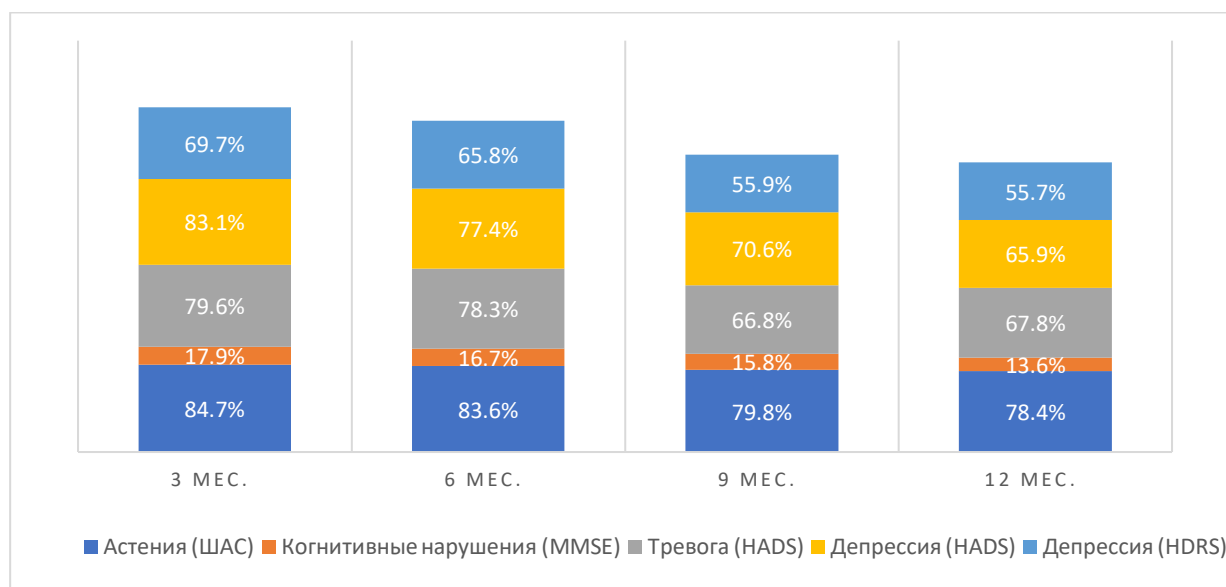


Рисунок 32 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с ДН

Через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 была проведена оценка ФВД у пациентов с поражением легких и ДН. Все показатели ФВД в обеих группах превышали 80%, что соответствовало показателям нормы, (таблица 25).

Таблица 25 – Показатели ФВД у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с поражением легких, в зависимости от наличия ДН

Параметры ФВД	без ДН (n=34)	с ДН (n=62)
ОФВ1, %	90,8 ± 18,7	90,6 ± 14,2
ФЖЕЛ, %	82,4 ± 22,4	82,7 ± 17,5
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	99,9 ± 12,9	97,4 ± 13,6

При оценке результатов ЭхоКГ было обнаружено, что в обеих группах пациентов показатели были в пределах нормы (таблица 26).

Таблица 26 – Показатели ЭхоКГ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с поражением легких, в зависимости от наличия ДН

Показатели ЭхоКГ	без ДН (n=34)	с ДН (n=62)	норма
КДР ЛЖ, см	4,7 ± 0,14	4,5 ± 0,12	3,7-5,6
КСР ЛЖ, см	3,1 ± 0,14	3,2 ± 0,17	3,1-4,3
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,03 ± 0,13	1,02 ± 0,15	0,8-1,1
Толщина МЖП, см	1,04 ± 0,12	1,03 ± 0,16	0,9-1,0
ПЖ (размер в базальном отделе), см	2,25 ± 0,43	2,21 ± 0,32	2-3

*Продолжение таблицы 26*

Показатели ЭхоКГ	без ДН (n=34)	с ДН (n=62)	норма
ММЛЖ, г	215,40 ± 0,47	222,4 ± 0,52	66-224
ЛП (размеры), см	3,5 ± 0,46	3,2 ± 0,33	2-3,6
ФВ ЛЖ, %	61,3 ± 4,9	54,8 ± 4,0	55-70
СДЛА, мм рт.ст.	21,12 ± 4,51	22,04 ± 6,01	14-20

Таким образом, жалобы, характерные для постковидного синдрома чаще и дольше встречались у пациентов с ДН, достигая максимума на 3 месяц у 68,2% без ДН и 86,2% с ДН. Наиболее распространенными жалобами являлись усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения (88,9% и 98,8%) и боль в суставах (72,6% и 94,6%). Жалобы на одышку, снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель и боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей без ДН выявлено у 43,1%, с ДН у 65,2% пациентов. Тенденция к снижению частоты встречаемости жалоб постковидного синдрома была отмечена к 9 месяцу. При тяжелом течении НКИ с ДН частота встречаемости постковидного синдрома среди пациентов с РА составила 88,4%, среди пациентов со СПА – 83,3%, тенденция к снижению характерных жалоб зафиксирована на 12 месяц. 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.

### **3.5. Сравнительный анализ постковидного синдрома у пациентов с РА, СПА, вызванного штаммом Омикрон и более ранними штаммами**

При анализе результатов опросника углубленной диспансеризации было выявлено, что 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. В обеих группах мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения оставались наиболее распространенными (39 (93,0%) против 29 (65,4%),  $p < 0,05$ ). Вторая по частоте встречаемости жалоба - боль в суставах, она встречались среди

пациентов, перенесших ранние штаммы с частотой 35 (81,2%), а у пациентов, перенесших штамм Омикрон – 25 (56,8%) (ОШ: 0,204, 95% ДИ 0,084-0,495,  $p < 0,05$ ).

Частота жалоб, характерных для постковидного синдрома, сохранялась на высоком уровне на протяжении 6 месяцев. Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель через полгода беспокоили почти половину опрошенных пациентов, перенесших ранние штаммы – 33 (47,1%), намного реже данная жалоба фиксировалась у пациентов, перенесших штамм Омикрон – 11 (18,9%) (ОШ: 0,204, 95% ДИ 0,084-0,495), (рисунок 33).



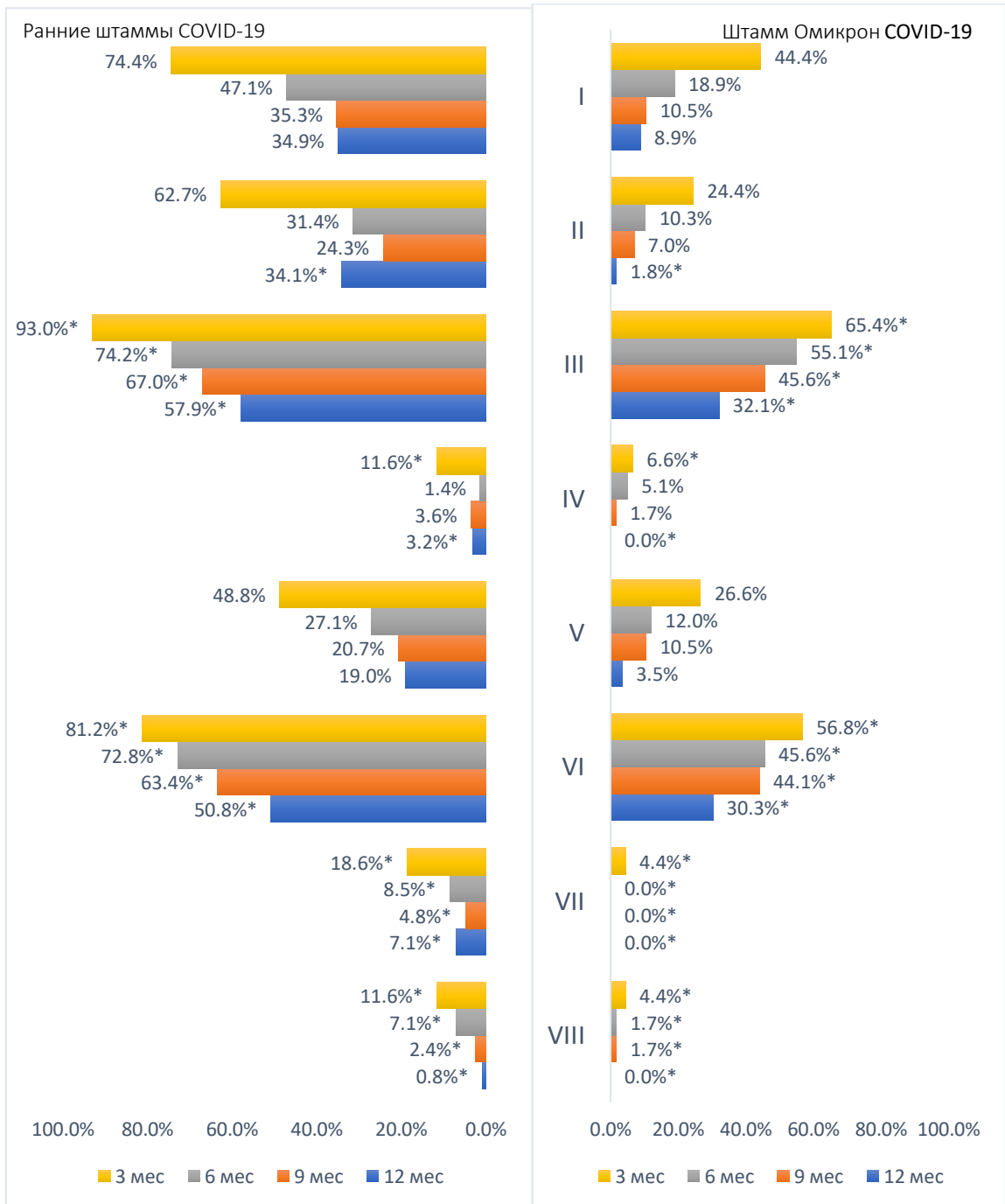


Рисунок 33 – Постковидный синдром в динамике среди пациентов с РЗ, перенесших ранние штаммы и штамм Омикрон

Примечание. \* $p < 0,05$

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

Тенденция к снижению жалоб была отмечена к 9 месяцу после перенесенного COVID-19. Так, было определено снижение частоты встречаемости усталости, и/или мышечной боли, и/или головной боли, и/или дизавтономии, и/или когнитивных нарушений на 19% у пациентов, перенесших ранние штаммы ( $p < 0,05$ ), на 32%- штамм Омикрон ( $p < 0,001$ ) на 9 месяц визита по сравнению с 3 месяцем наблюдения. Аналогично, боль в суставах снизилась на 29,6% у пациентов, перенесших ранние штаммы ( $p < 0,001$ ), на 32%- штамм Омикрон ( $p < 0,001$ ). Через год среди пациентов, перенесших ранние штаммы и штамм Омикрон, боль в суставах встречалась в 50,8% и в 30,3% случаях соответственно (ОШ: 0,422, 95% ДИ 0,216-0,824), усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения 57,9% и 32,1% соответственно (ОШ: 0,344, 95% ДИ 0,177-0,667), одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель 34,1% и 8,9% соответственно (ОШ: 0,183, 95% ДИ 0,068-0,491).

При разделении пациентов с РЗ на группы с РА и СПА в зависимости от перенесенного штамма было выявлено, что пациенты с РА, перенесшие ранние штаммы, чаще предъявляли жалобы характерные для постковидного синдрома по сравнению с пациентами со СПА (86% против 80,3%). Пациенты с РА, перенесшие штамм Омикрон, в 56,8% случаях отмечали характерные жалобы для постковидного синдрома, со СПА в 54,2% случаях (рисунки 34, 35).

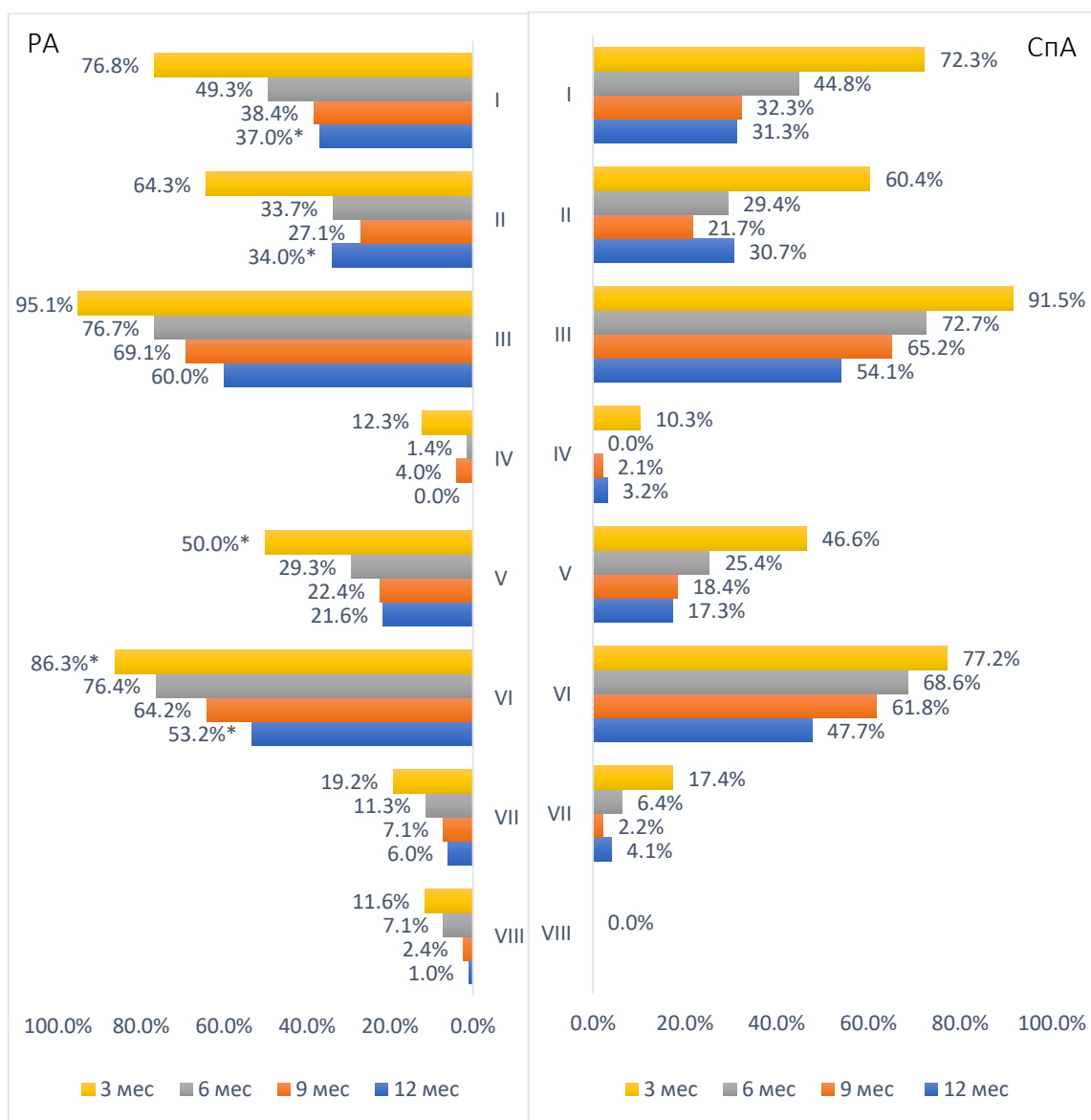


Рисунок 34 – Клинические проявления постковидного синдрома в динамике среди пациентов с РА и SpA, перенесших ранние штаммы

Примечание. \* $p < 0,05$

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

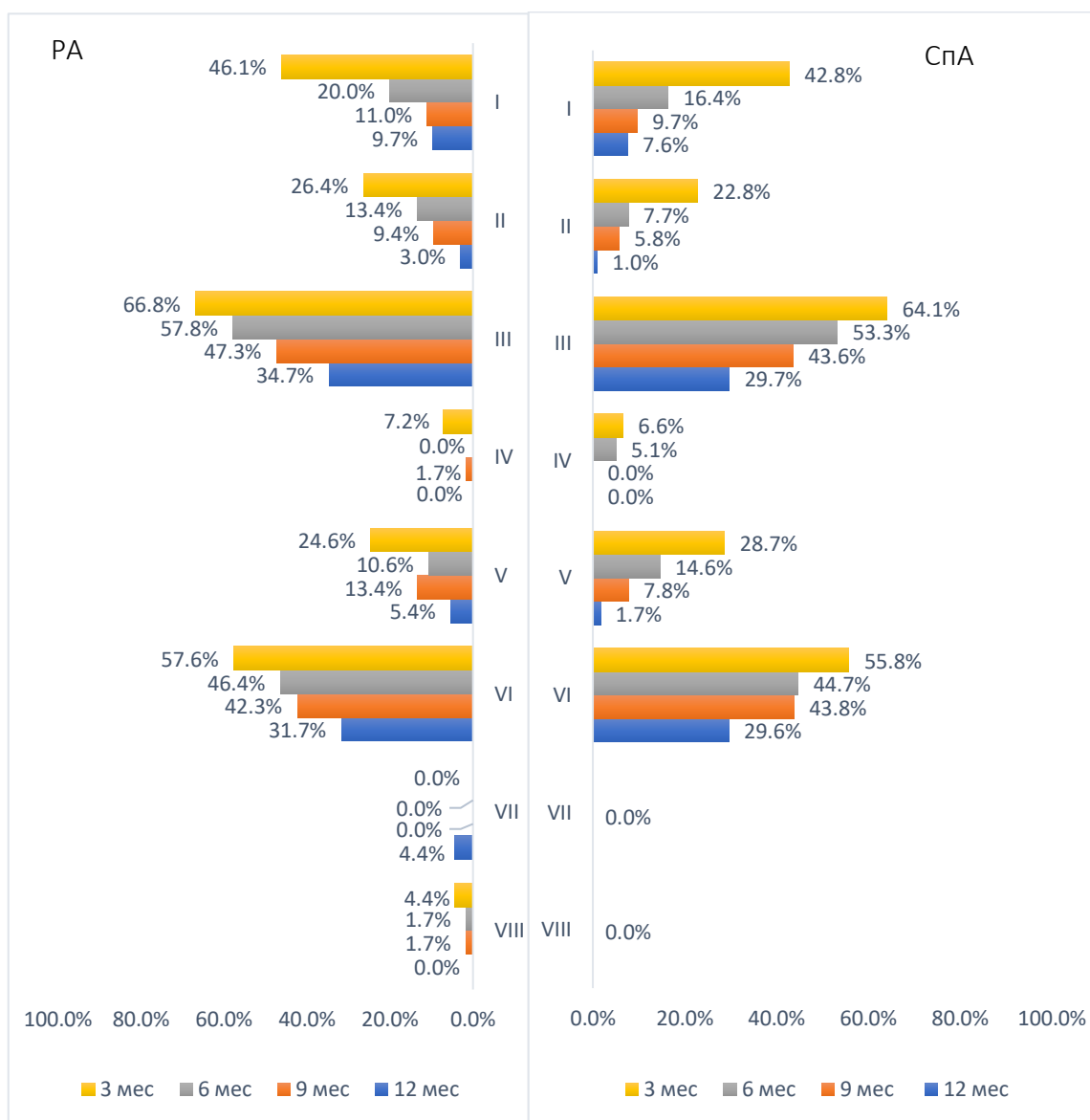


Рисунок 35 – Клинические проявления постковидного синдрома в динамике среди пациентов с РА и SpA, перенесших штамм Омикрон

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

Для детализации астении, тревоги, депрессии и когнитивных нарушений были применены опросники HADS, HDRS, MMSE, ШАС. У пациентов с РЗ, перенесшие ранние штаммы, достоверно чаще регистрировалась депрессия (HDRS) по сравнению штаммом Омикрон 16 (37,2%) против 5 (11,1%) на 3 месяца после НКИ ( $p < 0,05$ ). Когнитивные нарушения (MMSE) достоверно чаще

регистрировались у пациентов, перенесшие ранние штаммы, по сравнению с штаммом Омикрон 43 (34,1%) против 10 (17,8%) соответственно на 12 месяцев ( $p < 0,05$ ), (рисунки 36, 37).

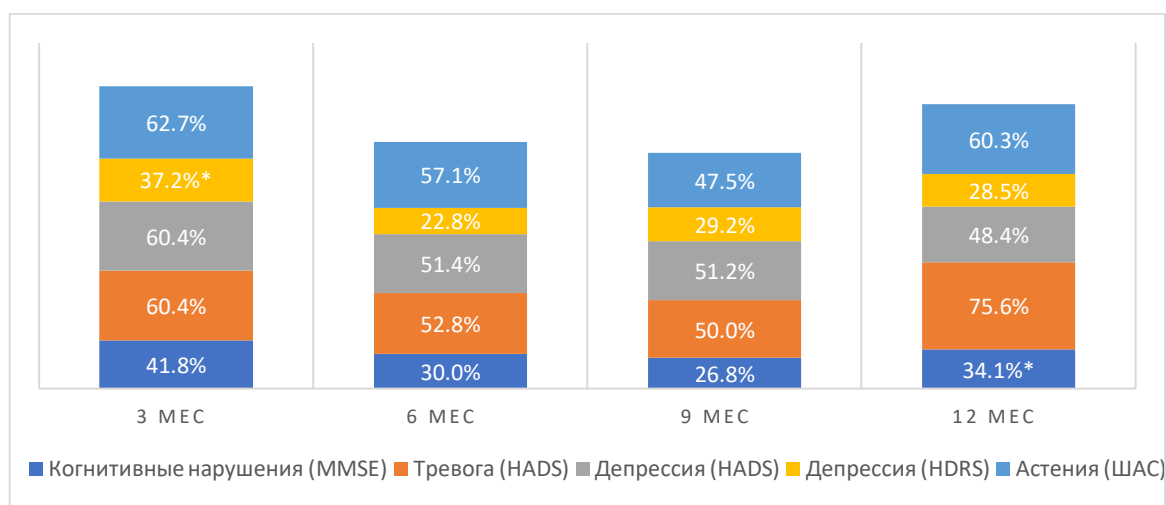


Рисунок 36 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших ранние штаммы COVID-19

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении ранних штаммов и штамм Омикрон

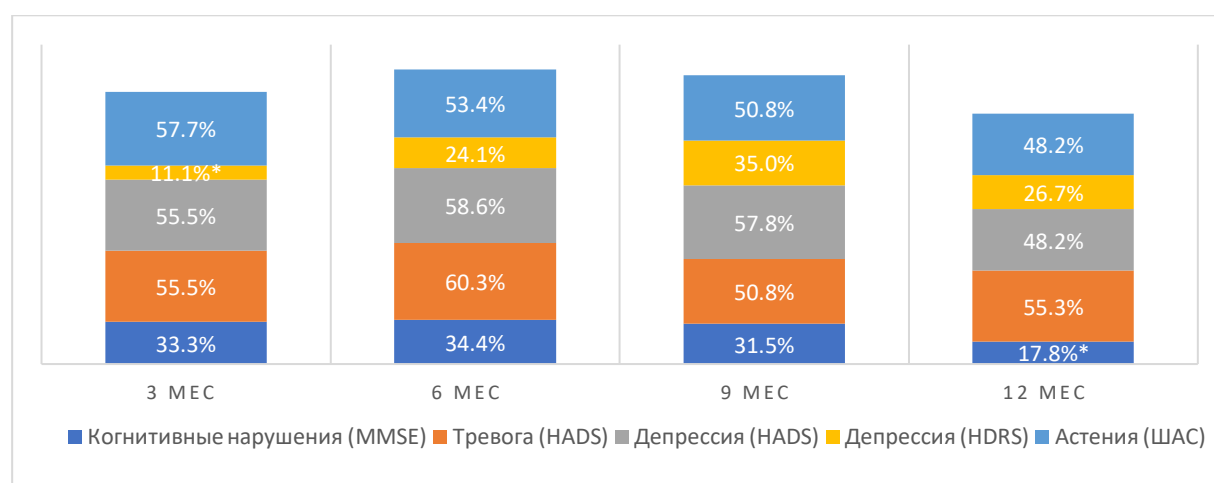


Рисунок 37 – Наличие признаков астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших штамм Омикрон

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении ранних штаммов и штамм Омикрон

Таким образом, постковидный синдром среди пациентов с ранними штаммами и штамм Омикрон встречался с частотой 82,8% и 55,5% соответственно через 3 месяца после перенесенного COVID-19. В обеих группах мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения оставались наиболее распространенными жалобами, частота

встречаемости среди пациентов, перенесших ранние штаммы - 93,0%, перенесших штамм Омикрон - 65,4% ( $p < 0,05$ ). Вторая по частоте встречаемости жалоба - боль в суставах, она встречались с частотой 81,2%, перенесших ранние штаммы, а у пациентов, перенесших штамм Омикрон – 56,8% ( $p < 0,05$ ). Частота жалоб, характерных для постковидного синдрома, сохранялась на высоком уровне на протяжении 6 месяцев, тенденция к снижению была отмечена к 9 месяцу после перенесенного COVID-19 вне зависимости от перенесенного штамма. У пациентов с РЗ, перенесших ранние штаммы, достоверно чаще регистрировалась депрессия (HDRS) по сравнению штаммом Омикрон через 3 месяца после НКИ ( $p < 0,05$ ).

### **3.6. Особенности течения воспалительных заболеваний суставов в постковидном периоде**

Среди пациентов с РА и ПсА до инфицирования НКИ средний показатель индекса DAS28 составлял  $4,62 \pm 2,07$  и  $3,2 \pm 2,79$  соответственно, что соответствовало умеренной степени активности. Среди пациентов с АС до инфицирования НКИ средний показатель активности заболевания по индексу 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. Проанализировав активность РЗ в дебюте COVID-19 и в динамике через 3, 6, 9, 12 месяцев, было выявлено, что максимальное количество пациентов с высокой степенью активности РЗ было через 3 месяца после перенесенного COVID-19 – 57,8% ( $p < 0,05$ ), тенденция к снижению активности была отмечена на 9 месяц после НКИ (34,6%,  $p < 0,05$ ), (рисунок 38).

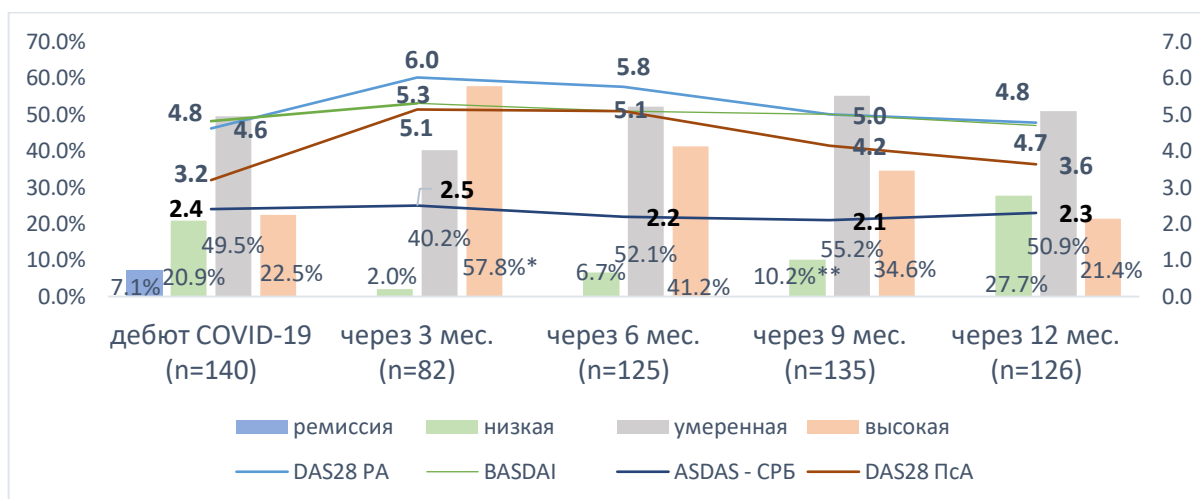


Рисунок 38 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 и в постковидном периоде

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении до COVID-19 и через 3 мес. \*\* $p < 0,05$  при сопоставлении через 6 мес. и через 9 мес.

Максимальные значения активности при РА, АС, ПсА были выявлены через 3 месяца после перенесенного COVID-19. К 9-12 месяцу была отмечена тенденция к увеличению пациентов с умеренной степенью активности РЗ (таблица 27).

Таблица 27 – Активность РА, АС, ПсА в динамике до COVID-19 и в постковидный период

	РА (n=118)	АС (n=47)			ПсА (n=39)
	DAS28	BASDAI	ASDAS – CPB	BASFI	DAS28
До COVID-19	4,62±2,07	4,82±1,18	2,4±1,04	4,46±1,18	3,2±2,79
Через 3 мес.	6,02±1,25	5,31±2,61	2,5±1,23	4,21±2,12	5,14±2,06
Через 6 мес.	5,76±2,04	5,18±1,87	2,2±1,12	5,34±1,01	5,09±2,18
Через 9 мес.	5,04±1,79	5,0±2,1	2,1±1,07	4,61±1,24	4,15±1,52
Через 12 мес.	4,78±1,46	4,7±2,48	2,3±2,01	4,08±1,09	3,64±2,84

Через 3 месяца после COVID-19 зафиксировано нарастание лабораторной активности РА: увеличение средних значений СРБ относительно исходных (с  $28,8 \pm 27,7$  мг/мл до  $44,5 \pm 29,5$  мг/мл), СОЭ (с  $27,3 \pm 14,6$  мм/час до  $42,5 \pm 15,4$  мм/час), РФ (с  $89,6$  Ме/мл до  $96,9$  Ме/мл). Среди пациентов с ПсА: увеличение средних значений СРБ относительно исходных на 3 месяц после НКИ (с  $22,2 \pm 9,2$

мг/мл до  $34,28 \pm 18,5$  мг/мл), среди пациентов с АС (с  $13,6 \pm 6,4$  мг/мл до  $22,1 \pm 15,3$  мг/мл).

Сравнивая частоту усиления болей в суставах при заполнении опросника углубленной диспансеризации (VI жалоба) через 3 месяца после НКИ между пациентами с низкой степенью активности и в обострении, достоверно значимых отличий в результатах получено не было. Выявлено, существенное усиление болей в суставах среди пациентов с низкой степенью активности в 90% случаях, среди пациентов с умеренной и высокой степенью активности в 79,2% случаях ( $p > 0,6$ ). Согласно литературным данным, в клинической картине пациентов с РА в постковидном периоде преобладали миалгии (69%) с преимущественным поражением мышц плеча и голени и артралгии (64%) с преимущественным поражением коленных, голеностопных и плечевых суставов (Камышникова Л.А., 2023г.).

При детальном анализе факторов риска, влияющих на обострение РЗ в постковидном периоде, были выявлены факторы, характеризующие особенности течения COVID-19 – это КТ-верифицированное поражение легких, а также факторы, наиболее часто встречающиеся среди пациентов с РЗ: женский пол, ССЗ. Данные факторы оказывали влияние на обострение РЗ на 3-6 месяцы после перенесенного COVID-19. На сроке 9-12 месяцев на повышение активности РЗ влияли ССЗ, постковидные проявления и астения согласно опросу ШАС. Остальные показатели представлены ниже (таблица 28).

Таблица 28 – Факторы риска, влияющие на обострение РЗ в постковидном периоде

Характер риска	ОШ (95% ДИ)
3 месяца	
Женский пол	1,1 (0,74 – 3,21)
Симптомы COVID-19 в острый период (лихорадка, одышка, кашель)	1,6 (0,84 – 3,74)
Вирусное поражение легких	2,1 (1,72 – 4,31)
ГБ II-III стадии	1,9 (1,24 – 3,68)
ИБС, ХСН	2,0 (1,32 – 4,76)
Обострение РА, ПсА до НКИ	2,1 (1,16 – 3,24)
6 месяцев	
Симптомы COVID-19 в острый период (лихорадка, одышка, кашель)	1,2 (0,87 – 4,12)
Вирусное поражение легких	1,4 (0,71 – 3,10)



## Продолжение таблицы 28

Характер риска	ОШ (95% ДИ)
ИБС, ГБ II-III ст.	1,3 (0,85 – 3,17)
Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,6 (0,36 – 4,47)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД	1,2 (0,2 – 3,19)
9 месяц	
ИБС, ХСН	2,1 (1,56 – 5,46)
Умеренная астения согласно опроснику ШАС	1,1 (0,09 – 3,2)
Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,2 (0,74 – 4,17)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД	1,7 (0,61 – 4,71)
12 месяцев	
ИБС, ХСН	1,2 (0,68 – 3,71)
Боль в суставах при заполнении опросника УД на 3-6 месяцы	1,1 (0,12 – 3,96)
Субклиническая тревога, депрессия согласно опроснику HADS	1,4 (0,21 – 3,28)
Умеренная астения согласно опроснику ШАС	1,2 (0,28 – 3,25)

Примечание. УД – углубленная диспансеризация

Был проведен детальный анализ факторов риска, влияющих на повышение активности РА, АС, ПсА в постковидном периоде. Среди пациентов с РА основными факторами, влияющих на частоту обострений через 3 месяца, являлись высокая активность РА до НКИ, вирусное поражение легких, женский пол, ССЗ. С 6 месяца на частоту обострений оказывали влияние выраженная астения согласно опроснику ШАС, боль в суставах, усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника углубленной диспансеризации.

Среди пациентов с ПсА основными факторами, влияющих на частоту обострений через 3 месяца, являлись высокая активность ПсА до НКИ, исходная терапия ГКС. У каждого второго пациента с ПсА после перенесенного COVID-19 зафиксировано обострение псориаза (84,7%), что существенно снижало качество жизни пациентов на 3,6,9 месяцы (таблица 29).

Таким образом, максимальное количество пациентов с обострением РЗ было зафиксировано через 3 месяца после перенесенного COVID-19, тенденция к снижению активности была зафиксирована на 9 месяц после НКИ ( $p < 0,05$ ). Среди

пациентов с РА основными факторами, влияющих на частоту обострений через 3 месяца, являлись высокая активность самого заболевания до НКИ, вирусное поражение легких при COVID-19, женский пол, ССЗ. Среди пациентов с ПсА основными факторами, влияющих на частоту обострений через 3 месяца, являлись высокая активность самого заболевания и прием ГКС до НКИ, при АС факторы риска обострений через 3 месяца выявлены не были. На более поздних сроках наблюдения после НКИ (9-12 месяцев) риск сохранения высокой активности РА и СпА был связан с такими постковидными проявлениями как астения, усталость, мышечные и головные боли.

Таблица 29 – Факторы риска, влияющие на обострение РА и СпА в постковидном периоде.

РА		АС и ПсА	
Характеристика	ОШ (95% ДИ)	Характеристика	ОШ (95% ДИ)
<b>3 месяца</b>			
Женский пол	2,6 (0,68 – 3,71)	Высокая активность ПсА до COVID-19	2,2 (0,84 – 4,18)
Симптомы COVID-19	1,98 (0,12 – 3,96)	Симптомы COVID-19	1,89 (0,05 – 4,12)
Вирусное поражение легких	2,1 (0,21 – 3,28)	Исходная терапия ГКС при ПсА	2,1 (1,02– 4,72)
Высокая активность РА до COVID-19	2,01 (0,06 – 3,71)	ИМТ> 25 кг/м <sup>2</sup> при ПсА	1,24 (0,14 – 3,65)
ИБС, ГБ	2,7 (1,04– 5,89)	Псориаз	1,2 (0,52– 4,29)
<b>6 месяцев</b>			
Вирусное поражение легких	1,8 (0,78 – 4,78)	Обострение псориаза	1,47 (0,21 – 3,17)
Боль в суставах при заполнении опросника УД	2,1 (1,47 – 5,41)	Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,78 (0,06 – 3,61)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД	2,3 (1,21– 5,49)	Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД при АС и ПсА	1,23 (0,12– 4,21)
Выраженная астения согласно опроснику ШАС	2,2 (1,18– 6,12)	Умеренная астения согласно опроснику ШАС при ПсА	2,14 (1,16– 5,21)
<b>9 месяцев</b>			
ИБС, ХСН	1,32 (0,78 – 4,58)	Обострение псориаза	2,11 (0,19 – 5,02)
Выраженная астения согласно опроснику ШАС	1,85 (0,23 – 6,24)	Умеренная астения согласно опроснику ШАС при ПсА	1,42 (0,41– 3,12)
Субклиническая депрессия и тревога	1,21 (1,17– 3,42)	Боль в суставах при заполнении опросника УД при ПсА	1,37 (0,21– 4,21)
Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,94 (0,08– 2,48)		
<b>12 месяцев</b>			
Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,41 (0,25– 3,41)	Боль в суставах согласно УД при АС и ПсА	1,51 (0,52 – 3,61)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения согласно УД	1,04 (0,18– 3,21)	Умеренная астения согласно опроснику ШАС при ПсА	1,21 (0,14– 3,49)

Примечание.  $p < 0,05$ . УД – углубленная диспансеризация

### 3.6.1. Сравнительный анализ течения РА, СпА в постковидном периоде в зависимости от наличия КТ-верифицированного поражения легких

Была проведена детальная оценка активности РЗ у пациентов, перенесших COVID-19 в зависимости от поражения легких КТ- 62 (39,2%), КТ+ 96 (60,7%).

Проанализировав активность РЗ в дебюте COVID-19 в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19, выявлено, что максимальное количество пациентов в обострении находилось через 3 месяца после НКИ. Среди пациентов без поражения легких повышение активности РЗ происходило за счет умеренной степени активности (с 38,6% до 65,9%), с поражением легких за счет высокой степени активности (с 25,9% до 62,4%). Анализ активности РЗ в постковидном периоде, выявил, что вне зависимости от тяжести течения COVID-19 на протяжении полугода сохранялась высокая частота встречаемости обострений РЗ. Тенденция к снижению зафиксирована на 9 месяцев после перенесенного COVID-19 (рисунки 39, 40).

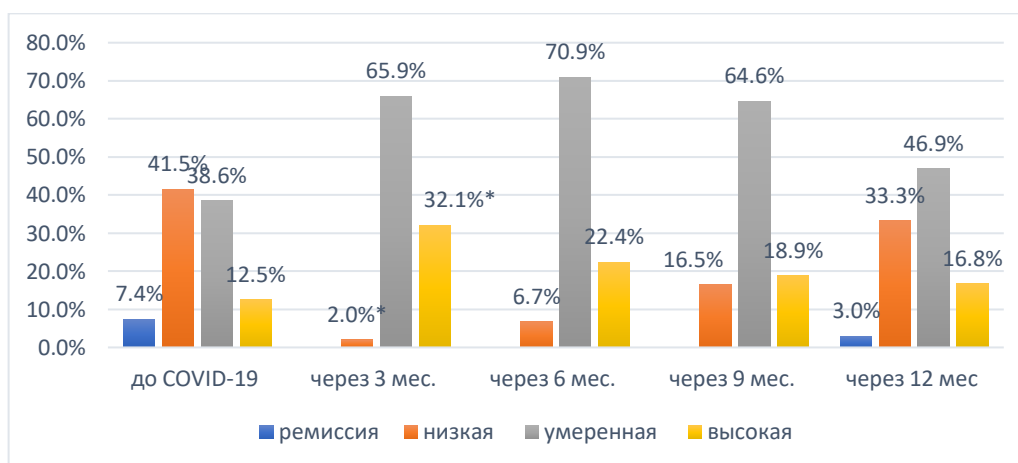


Рисунок 39 – Активность РЗ до COVID-19 и в постковидном периоде у пациентов без поражения легких

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении до COVID-19 и через 3 месяца

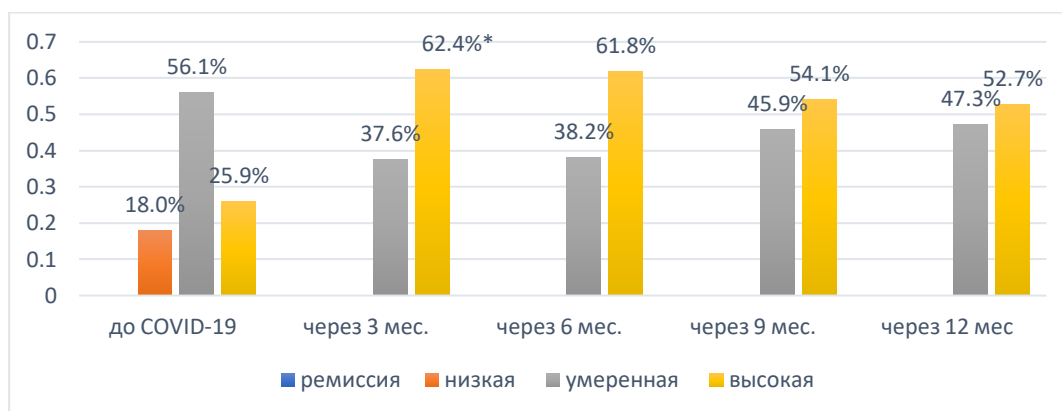


Рисунок 40 – Активность РЗ до COVID-19 и в постковидном периоде у пациентов с поражением легких

Примечание. \* $p < 0,05$  при сопоставлении до COVID-19 и через 3 месяца

При детальном анализе факторов риска, влияющих на обострение РЗ в постковидном периоде, выявлено, что на 3 месяц после перенесенного COVID-19 оказывало влияние высокая активность РА до инфицирования COVID-19, возраст старше 55 лет, сопутствующие заболевания в анамнезе.

При легком течении НКИ повышение активности РА и СпА достоверно чаще происходило у лиц старше 55 лет с ССЗ в анамнезе.

На более поздних сроках постковидного периода (через 9-12 месяцев) основными факторами были умеренная астения по опроснику ШАС, а также сохранение жалоб на усталость, и/или на мышечные боли, и/или на головную боль, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника углубленной диспансеризации (таблица 30).

Таким образом, проанализировав активность РЗ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19, было выявлено, что максимальное количество пациентов с высокой степенью активности приходилось через 3 месяца после перенесенного COVID-19. При этом у пациентов без поражения легких чаще регистрировалась умеренная степень активности, с поражением легких – высокая степень активности. На протяжении 6 месяцев среди пациентов сохранялась высокая частота встречаемости обострений РЗ, тенденция к снижению зафиксирована на 9 месяц после перенесенного COVID-19. При детальном анализе факторов риска, влияющих на обострение РЗ в постковидном периоде,

было выявлено, что основными факторами являлись: высокая активность РА до инфицирования COVID-19, возраст старше 55 лет, сопутствующие ССЗ в анамнезе. При легком течение НКИ обострение достоверно чаще происходило у лиц старше 55 лет с ССЗ. На поздних сроках постковидного периода – отклонения от нормы астении по результатам опроса ШАС, опросника углубленной диспансеризации.

Таблица 30 – Факторы риска, влияющие на обострение РЗ в постковидном периоде в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

КТ - (n=62)		КТ + (n=96)	
Характеристика	ОШ (95% ДИ)	Характеристика	ОШ (95% ДИ)
<b>3 месяца</b>			
ССЗ: ИБС, ГБ II III ст	2,11 (1,23 – 5,12)	Симптомы COVID-19 в острый период (лихорадка, одышка, кашель)	2,22 (1,795 – 5,317)
Возраст старше 55 лет	1,87 (0,08 – 3,35)	ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	1,98 (1,003 – 1,314)
<b>6 месяцев</b>		Высокая активность РА до НКИ	2,11 (2,07 – 4,22)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения согласно УД	1,71 (0,23 – 5,71)	ССЗ: ИБС, ГБ II III ст	2,11 (1,23 – 4,72)
Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,31 (0,13 – 3,45)	Возраст старше 55 лет	1,81 (1,03 – 4,12)
Умеренная астения согласно опроснику ШАС	2,16 (1,42 – 4,18)	<b>6 месяцев</b>	
<b>9 месяцев</b>		Ожирение	2,21 (1,04 – 4,31)
Умеренная астения согласно опроснику ШАС	2,14 (1,071 – 3,62)	Обострение РА до НКИ	2,31 (1,17 – 5,21)
Субклиническая тревога и депрессия	1,1 (1,02 – 2,1)	Умеренная астения согласно опроснику ШАС	1,92 (1,31 – 2,78)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД	1,38 (1,04 – 2,81)	Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения согласно УД	1,31 (1,06 – 4,01)
<b>12 месяцев</b>		Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель	1,4 (0,14 – 4,21)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД	1,45 (0,021 – 1,87)	<b>9 месяцев</b>	
		Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения согласно УД	1,2 (1,07 – 3,14)
Умеренная астения согласно опроснику ШАС	1,12 (0,23 – 3,21)	Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,14 (1,04 – 3,14)
		Умеренная астения согласно опроснику ШАС	1,21 (1,01 – 2,74)
		<b>12 месяцев</b>	
		Умеренная астения согласно опроснику ШАС	2,01 (1,18 – 5,12)

Примечание.  $p < 0,05$ . УД – углубленная диспансеризации

### 3.6.2. Сравнительный анализ течения РА, СпА в постковидном периоде в зависимости от наличия ДН у пациентов с КТ-верифицированным поражением легких

Была проведена детальная оценка активности РЗ у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, в зависимости от наличия ДН (ДН- 34 (35,4%), ДН+ 62 (64,6%) пациента).

Максимальное количество пациентов, находящихся в обострении РЗ приходилось на 3 месяц наблюдения. Вне зависимости от наличия ДН высокая активность заболеваний сохранялась на протяжении 6 месяцев. Через 12 месяцев после перенесенной НКИ было отмечено снижение активности РЗ на 8,4% среди пациентов без ДН, и с ДН на 2% (рисунки 41, 42).

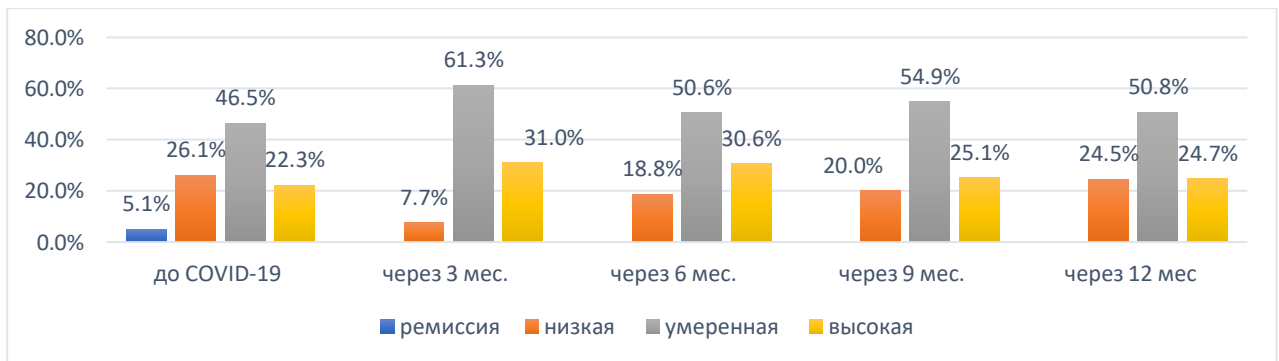


Рисунок 41 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 и в постковидном периоде у пациентов без ДН

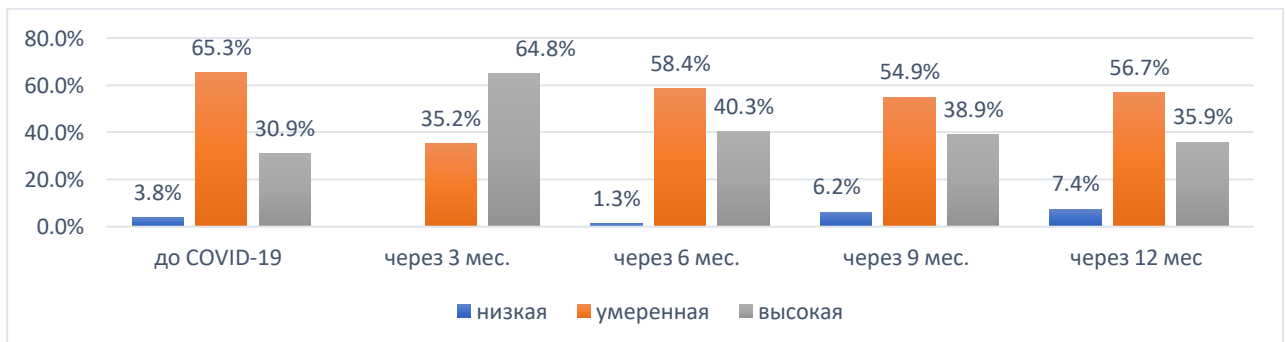


Рисунок 42 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 и в постковидном периоде у пациентов с ДН

При детальном анализе факторов риска, влияющих на обострение заболевания в постковидном периоде через 3 месяца, выявлено, что вне



зависимости от наличия ДН максимальное количество факторов риска обострений имели пациенты, страдающие РА: вирусное повреждение легких, высокая степень активности самого заболевания до COVID-19, ИМТ>25 кг/м<sup>2</sup> – данные факторы риска обострений встречались у пациентов с ДН; у пациентов без ДН – высокая степень активности РА до COVID-19 и ССЗ.

На более поздних сроках основными факторами риска обострений РЗ у пациентов вне зависимости от наличия ДН являлись умеренная астения при заполнении опросника ШАС, а также усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения согласно опросу углубленной диспансеризации (таблица 31).

Таким образом, у пациентов с поражением легких вне зависимости от наличия ДН максимальное количество пациентов, находящихся в обострении РЗ, выявлено через 3 месяца, к 9 месяцу отмечено снижение активности РЗ. Следует отметить, что пациенты с РА имели факторы риска обострений, по сравнению с пациентами со СПА. При наличии исходно высокой степени активности РА до НКИ риск обострения увеличивается в три раза через 3 месяца после перенесенной инфекции (ОШ: 3,14, 95% ДИ 2,16-4,12).

Таблица 31 – Факторы риска, влияющие на обострение РЗ в постковидном периоде в зависимости от ДН

без ДН (n=34)		с ДН (n=62)	
Характеристика	ОШ (95% ДИ)	Характеристика	ОШ (95% ДИ)
<b>3 месяца</b>			
Симптомы COVID-19 в острый период (лихорадка, одышка, кашель)	2,31 (2,04– 5,42)	Симптомы COVID-19 в острый период (лихорадка, одышка, кашель)	2,41 (1,01 – 3,35)
ИБС, ГБ II III ст. при РА	2,17 (1,12 – 4,79)	ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> , ИБС, ГБ II III ст. при РА	2,27 (1,21 – 3,76)
		Вирусное повреждение легких при РА	2,43 (1,06 – 3,47)
Высокая степень активности РА до НКИ	1,92 (1,07 – 3,78)	Высокая степень активности РА до НКИ	3,14 (2,16 – 4,12)
<b>6 месяцев</b>			
Повышенный ИМТ	1,31 (1,11 – 2,41)	Вирусное повреждение легких при РА	2,81 (1,51 – 3,91)
ИБС, ХСН при РА	1,74 (1,20 – 2,61)	ИБС, ХСН при РА	1,71 (1,21 – 3,56)
Симптомы COVID-19 в острый период (слабость, повышение температуры тела, одышка, сухой кашель)	1,91 (1,61 – 2,71)	Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при опросе УД	1,28 (1,01 – 3,23)
<b>9 месяцев</b>			
Сопутствующие заболевания в анамнезе	2,1 (1,86 – 4,81)	Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль при опросе УД	2,21 (1,31 – 2,98)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при опросе УД	1,12 (0,24 – 3,49)	Выраженная астения (ШАС)	2,08 (1,74 – 4,16)
<b>12 месяцев</b>			
Умеренная астения (ШАС)	1,23 (1,394 – 4,18)	Умеренная астения (ШАС)	1,61 (1,35 – 3,61)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль при опросе УД	1,41 (1,21 – 3,16)	Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль при опросе УД	1,26 (1,02 – 4,27)

Примечание.  $p < 0,05$ . УД – углубленная диспансеризация

### 3.7. Сравнительный анализ течения РА, СПА в постковидном периоде в зависимости от перенесенного штамма

Оценивая активность РЗ в динамике, выявлено, что максимальное количество пациентов, находящихся в обострении РЗ, зафиксировано через 3 месяца вне зависимости от перенесенного штамма COVID-19. В динамике в обеих группах отмечается тенденция к снижению активности заболевания к 9 месяцу после перенесенной НКИ, с увеличением количества пациентов с низкой степенью активности на 12 месяц вне зависимости от перенесенного штамма. Так, было выявлено, что среди пациентов, перенесших ранние штаммы, снижение умеренной степени активности было отмечено с 9 месяца (51%) на 12 месяц (42,9%), среди пациентов, перенесших штамм Омикрон, с 6 месяца (55,1%) на 12 месяц (34,2%). Низкая степень активности преобладала среди пациентов, перенесших штамм Омикрон, на 12 месяц (43,7%), по сравнению с 3 месяцем (20%) после перенесенной НКИ (рисунки 43, 44).

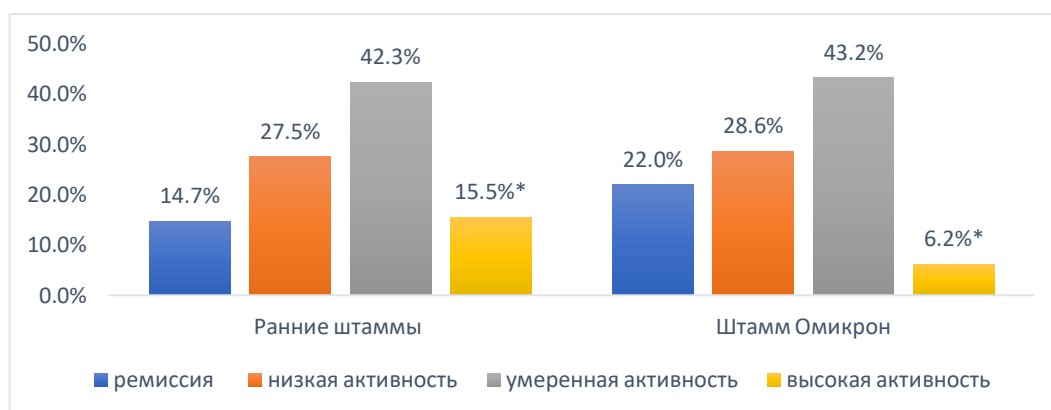


Рисунок 43 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 в зависимости от перенесенного штамма

Примечание. \* $p < 0,05$

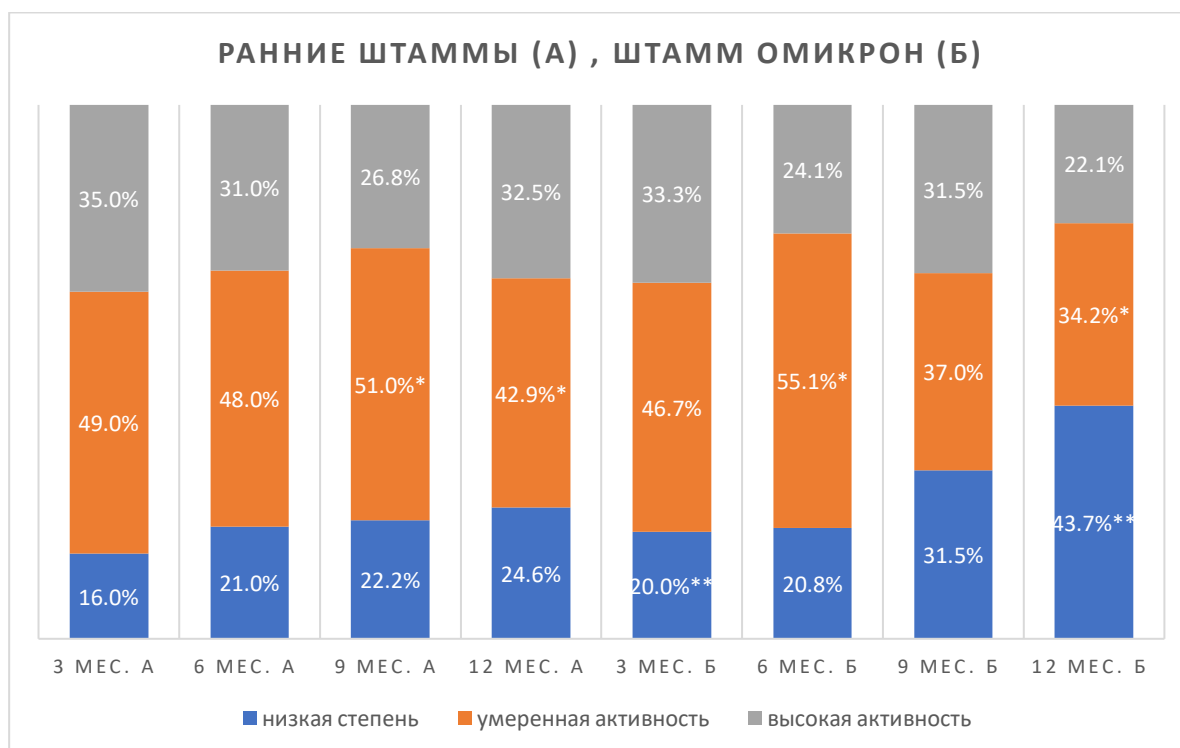


Рисунок 44 – Активность РЗ через 3,6,9,12 месяцев после перенесенного COVID-19 в зависимости от перенесенного штамма

Примечание. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$

При детальном анализе факторов риска, влияющих на повышение активности РЗ в постковидном периоде, было выявлено, что среди пациентов, перенесших штамм Омикрон, основными факторами риска являлись КТ-верифицированное поражение легких, а также ССЗ. При инфицировании ранними штаммами: возраст старше 55 лет и исходная терапия ГКС. На более поздних сроках в обеих группах оказывали влияние усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения и боль в суставах при заполнении опросника углубленной диспасеризации, а также астения согласно опроснику ШАС (таблица 32).

Таким образом, среди пациентов, перенесших ранние штаммы обострение зафиксировано у 42% пациентов, перенесших штамм Омикрон у 40%. Частота обострений достигла максимума на 3 месяц, тенденция к снижению активности заболевания отмечена к 9 месяцу после перенесенной НКИ, с увеличением количества пациентов с низкой степенью активности на 12 месяц вне зависимости от перенесенного штамма. При детальном анализе факторов риска, влияющих на

повышение активности РЗ в постковидном периоде, выявлено, что основными факторами риска на ранних сроках были ССЗ и высокая активность основного заболевания до инфицирования НКИ, а также и вирусное поражение легких. На более поздних сроках отклонения по результатам опросу ШАС и опроснику углубленной диспансеризации оказывали влияние на обострение РЗ.

Таблица 32 – Факторы риска, влияющие на обострение РЗ в постковидном периоде в зависимости от перенесенного штамма

Ранние штамма (n=126)		Штамма Омикрон (n=58)	
Характеристика	ОШ (95% ДИ)	Характеристика	ОШ (95% ДИ)
<b>3 месяца</b>			
Симптомы COVID-19 (лихорадка, одышка, кашель)	1,2 (0,25 – 0,965)	Симптомы COVID-19 (лихорадка, одышка, кашель)	2,14 (1,79 – 5,31)
Вирусное поражение легких	2,14 (1,08 – 3,51)	Вирусное поражение легких	1,24 (1,003 – 1,31)
Исходная терапия ГКС	1,7 (1,03 – 4,21)	ИБС, ГБ II III ст	1,1 (1,07 – 2,04)
ИБС, ГБ II III ст	1,42 (1,1 – 3,41)	Обострение псориаза у пациентов с ПсА	2,2 (1,18 – 3,58)
Возраст старше 55 лет	1,8 (1,22 – 3,14)		
<b>6 месяцев</b>			
Вирусное поражение легких	2,14 (1,08 – 3,51)	Умеренная астения согласно опроснику ШАС	2,31 (1,16 – 5,39)
Боль в суставах при заполнении опросника УД	2,15 (2,08 – 3,39)	Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,41 (1,2 – 2,1)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД	1,32 (1,051 – 2,31)	Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД	1,91 (1,14 – 2,78)
Умеренная астения согласно опроснику ШАС на 3 мес.	1,21 (0,04 – 2,45)		
<b>9 месяцев</b>			
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД	1,47 (1,021 – 4,21)	Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника УД на 3 мес.	1,25 (1,05 – 3,42)
Выраженная астения согласно опроснику ШАС	2,1 (1,47 – 3,47)	Умеренная астения согласно опроснику ШАС	2,07 (1,74 – 4,19)
Субклиническая депрессия и тревога	1,13 (1,01 – 1,94)	Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,2 (1,04 – 2,78)
<b>12 месяцев</b>			
Боль в суставах при заполнении опросника УД	2,21 (1,21 – 4,21)	Боль в суставах при заполнении опросника УД	1,84 (1,21 – 3,7)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения при заполнении опросника	1,8 (1,032 – 4,12)	Умеренная астения согласно опроснику ШАС	1,21 (1,04 – 1,87)

Примечание.  $p < 0,05$ . УД – углубленная диспансеризации

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема инфекционных заболеваний приобрела еще большую актуальность на фоне пандемии COVID-19. В настоящее время наиболее важной проблемой является развитие и течение постковидного синдрома, особенно у пациентов, имеющих хронические заболевания, в том числе РЗ. В данной работе проанализированы факторы риска, влияющие на развитие поражения легких, изучены характер и объем отдаленных последствий перенесенной НКИ у пациентов с РЗ, активность РЗ в постковидном периоде, а также влияние COVID-19 на течение РЗ в постковидном периоде.

В настоящее время “тромбовоспаление” рассматривается как универсальный механизм развития как COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия), так и ИВРЗ связано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия) и активацией системы комплемента и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [1], в последующем такие реакции могут трансформироваться в аутоиммунитет [23].

Легкое течение COVID-19 было выявлено у 92 (31,1%) пациентов, среднее — у 165 (56%), тяжелое — у 38 (12,8%). 21 пациент прошли лечение в отделении интенсивной терапии с проведением ИВЛ. Учитывая особенности патогенетических механизмов развития COVID-19, которые могут проявляться нетипично в популяции пациентов, имеющих изменения врожденного или приобретенного иммунитета на фоне иммуновоспалительных заболеваний и/или проводимой иммуносупрессивной терапии, были проанализированы жалобы НКИ в зависимости от наличия поражения легких. Пациенты с поражением легких чаще предъявляли жалобы на общую слабость, лихорадку, одышку, озноб, сухой кашель, боль в грудной клетке.

В данной работе была проведена оценка факторов риска развития поражения легких, были выявлены факторы риска, ассоциированные с развитием вирусного поражения легких. Так, у пациентов с РЗ выделены факторы, связанные с течением РЗ (обострение РА и ПсА, прием системных ГКС в дозе  $>10$  мг/сут) и факторы, характерные для населения в целом (возраст старше 55 лет, ГБ, ИБС, СД) ( $p < 0,05$ ). Результаты собственного исследования сопоставимы с данными ранее опубликованными исследованиями [24,39]. ССЗ, в частности ИБС и пароксизмальная форма ФП, оказывали влияние на развитие фиброза легких. ИБС (постинфарктный кардиосклероз) и ХСН оказывали значимое влияние на объем поражения легких среди пациентов с РЗ.

При сравнении течения COVID-19 в зависимости от перенесенного штамма, было выявлено, что среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 среди пациентов, перенесших ранние штаммы, регистрировались чаще по сравнению с штаммом Омикрон. Ранее в литературе изучались лишь временные тенденции в исходах COVID-19 среди пациентов с РЗ, сравнение течения НКИ между штаммами не проводилось. Так, по имеющимся данным Y. Kawano, и соавт. (2022г.) исходы COVID-19 у пациентов с РЗ улучшились к началу 2022 г., в частности, в эпоху Омикрона выявлено снижение риска госпитализации на 71% по сравнению с ранними штаммами [80], что согласуется с нашими полученными результатами.

Течение COVID-19 среди пациентов с СЗСТ было более тяжелым, по сравнению с пациентами с РА и Спа. Среди пациентов с СЗСТ достоверно чаще наблюдалось вирусное поражение легких по сравнению с пациентами со Спа и РА ( $p < 0,04$ ). У всех пациентов с СЗСТ и КТ-верифицированным поражением легких НКИ протекала с развитием ДН. 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,  $p < 0,021$ ). Согласно литературным источникам, прием иммунодепрессантов (микофенолат мофетил, азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин) и ритуксимаба независимо ассоциировались с худшим исходом [72].



В данной работе были детально проанализированы летальные исходы 7 пациентов с РЗ. Структура диагнозов среди умерших пациентов оказалась следующей: 7 - РА, 3 – АНЦА-ассоциированный васкулит, 2 – СЗСТ, 1 – СКВ. Все пациенты были лицами женского пола, средний возраст составил 63,4 [60; 67] года, средняя длительность РЗ до НКИ 14,1 [9,5; 11,5] лет. Основными факторами, ассоциированными со смертельным исходом COVID-19 являлись: обострение РЗ, ГБ, ИБС, ХСН, возраст старше 55 лет, применение ритуксимаба до НКИ.

При проспективном наблюдении за пациентами с РА и СПА после перенесенной НКИ было выявлено, что постковидный синдром через 3 месяца встречался с частотой 67,8%. Наиболее частыми жалобами постковидного синдрома среди пациентов с РЗ были усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения – 65 (79,2%), вторая по частоте встречаемости жалоба – боль в суставах 61 (74,3%). Особенностью и новизной данного исследования является его длительное наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев. К 3 месяцу после перенесенного COVID-19 было выявлено наибольшее количество пациентов с постковидным синдромом, к 9 месяцу частота жалоб имела тенденцию к снижению. Стоит отметить, что на протяжении 9 месяцев усталость и/или мышечные боли и/или головные боли и/или дизавтономия и/или когнитивные нарушения встречались более чем у половины опрошенных — 83 (61,4%) пациентов. Отмечено снижение частоты встречаемости болей в суставах, начиная с 6 месяца после перенесенного COVID-19 (79 (58,7%) против 47 (37,5%),  $p < 0,05$ ). Согласно литературному обзору, на протяжении 8 месяцев после COVID-19 выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов (IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, IL-17A, IL-6, IL1- $\beta$  и IL-13), циркуляция которых обуславливает развитие постковидных проявлений [57,79]. Исследования, проведенные среди населения в целом, показали связь между высокими концентрациями СРБ, IL-6 и TNF- $\alpha$  с депрессивными и когнитивными симптомами в постковидном периоде [50,64]. Стойкая дисрегуляция IL-6 может способствовать утомляемости, нарушению сна, депрессии и беспокойству, после перенесенного COVID-19 [83,88]. В частности, у пациентов со СПА были

повышены уровни цитокинов, ассоциированных с провоспалительными Т-клетками, такие как IL-17A, IL-12 и SCF после перенесенного COVID-19 [3,54]. Помимо циркулирующих цитокинов в литературе описывают проявление усталости, утомляемости, нарушение сна, одышки с титром ANA  $\geq 1:160$  через 5 месяцев и сохранение повышенного титра на протяжении 12 месяцев после перенесенного COVID-19 [42].

При анализе частоты и характера развития постковидного синдрома среди пациентов с РА и СПА, выявлено, что пациенты с РА чаще и дольше сохраняли характерные жалобы после перенесенного COVID-19. Так, среди РА постковидный синдром через 3 месяца встречался с частотой 73,7%, среди пациентов со СПА – 61,3%. Снижение частоты встречаемости постковидного синдрома среди пациентов с РА зафиксировано на 9 месяц – 42%, среди пациентов со СПА на 6 месяц – 33,5%. Согласно литературным данным, РА и COVID-19 имеют общий механистический путь иммунопатогенеза, обусловленный активностью аналогичных кластеров макрофагов (макрофаги в альвеолярной ткани пациентов с COVID-19 гомологичны макрофагам в синовиальной ткани у пациентов с РА), что обуславливает не только более тяжелое течение НКИ, но и высокую распространенность постковидных появлений среди пациентов с РА [46,53].

В данном исследовании впервые был проведен сравнительный анализ частоты развития постковидного синдрома в зависимости от перенесенного штамма, поражения легких и наличия ДН. Оказалось, что у пациентов, перенесших ранние штаммы, по сравнению штаммом Омикрон симптомы встречались чаще – 82,8% против 55,5% ( $p < 0,05$ ). Усталость и/или мышечные боли и/или головные боли и/или дизавтономия и/или когнитивные нарушения, боль в суставах оставались наиболее распространенными жалобами среди пациентов через 3 месяца. Частота жалоб, характерных для постковидного синдрома, сохранялась на высоком уровне на протяжении 6 месяцев, тенденция к снижению была отмечена к 9 месяцу после перенесенного COVID-19, вне зависимости от перенесенного штамма. Аналогичные симптомы оставались

наиболее распространенными через 3 месяца среди пациентов с КТ-верифицированным поражением легких и ДН. При этом стоит отметить, что жалобы со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем (одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель, боли в груди и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей встречались) на ранних сроках наблюдения (через 3,6 месяцев) пациенты предъявляли чаще с КТ-верифицированным поражением легких по сравнению с пациентами без поражения легких ( $p < 0,05$ ), а на более поздних сроках наблюдения (через 12 месяцев) чаще с ДН, по сравнению с пациентами без ДН. По результатам наблюдения, постковидный синдром среди пациентов с ДН встречался чаще и дольше, так на 3 месяц его частота составила 86,2%, без ДН 68,2%, через 12 месяцев с ДН 73,1%, без ДН 51,3% пациентов ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что среди пациентов РА, перенесших COVID-19 с ДН, наблюдалось более тяжелое и продолжительное течение постковидного синдрома среди по сравнению с пациентами со СПА - 88,4% против 83,3% на 3 месяц наблюдения, 72,8% против 68,2% на 12 месяц. При оценке результатов ЭхоКГ и ФВД через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 значения оставались в пределах физиологической нормы вне зависимости от наличия ДН.

При анализе когнитивных нарушений, тревоги и депрессии, астении было выявлено увеличение частоты встречаемости жалоб на 3 месяц после перенесенного COVID-19, тенденция к снижению была зафиксирована к 9 месяцу. На 3 месяц астения встречалась у 65,4%, тревога – 63%, депрессия – 52%, когнитивные нарушения – 43,2%. У пациентов, перенесших ранние штаммы, по сравнению штаммом Омикрон достоверно чаще регистрировалась депрессия (HDRS) 16 (37,2%) против 5 (11,1%) на 3 месяц после НКИ ( $p < 0,05$ ), когнитивные нарушения (MMSE) 43 (34,1%) против 10 (17,8%) соответственно на 12 месяц ( $p < 0,05$ ). По данным результатам исследования А. Adnine и соавт. (2021г.), основными расстройствами психического здоровья во время НКИ среди пациентов с РЗ были бессонница- 34,9%, тревога - 33,2% и депрессия - 24,4%. В целом, у пациентов с РЗ наблюдалась более интенсивная картина негативных

чувств и эмоций, по сравнению с общей популяцией, что может быть истолковано как более сильное страдание после перенесенного COVID-19 [76].

Имеются единичные работы по изучению течения РЗ в постковидном периоде, они охватывают кратковременный период наблюдения – до 125 дней [43]. В данном исследовании впервые был проведен детальный анализ течения РЗ в течении 12 месяцев, оказалось, что максимальное количество пациентов, находящихся в обострении РЗ, зафиксировано через 3 месяца после перенесенного COVID-19. 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 активности воспалительных заболеваний суставов было выявлено на 9 месяц наблюдения – 34,6% ( $p < 0,05$ ). Высокая активность РА и ПсА до НКИ в два раза увеличивала риск развития обострения через 3 месяца после перенесенного COVID-19.

Все пациенты, перенесшие НКИ с поражением легких, находились в обострении РЗ на 3 месяц, среди которых 62,4% имели высокую степень активности. У 62 пациентов, перенесших COVID-19 с ДН, течение основного заболевания в постковидном периоде характеризовалось обострением на протяжении 6 месяцев, при этом 64,8% находились в высокой степени активности на 3 месяц. Среди пациентов, перенесших ранние штаммы и Омикрон, частота обострений увеличивалась на 3 месяц – 84% и 80% соответственно, чаще за счет умеренной степени активности РЗ.

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 – высокая активность до НКИ, наличие ССЗ, женский пол. Среди пациентов с ПсА оказывали влияние высокая активность заболевания 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) частота обострений воспалительных заболеваний суставов зависела от

постковидных проявлений, согласно опроснику углубленной диспансеризации и астении согласно опроснику ШАС.

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 НКИ максимальное количество факторов риска обострения выявлено среди пациентов с РА. К тому же, пациенты с ПсА вне зависимости от тяжести течения НКИ имели больше факторов риска обострения заболевания по сравнению с пациентами с АС.

## ГЛАВА 5. 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  $\geq 10$  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, особенно ежеквартального осмотра требуется среди пациентов РА и ПсА, имеющих исходно высокую активность заболевания, ССЗ и прием ГКС, ввиду высокой частоты развития постковидного синдрома и риска двухкратного увеличения частоты обострений на ранних сроках после НКИ вне зависимости от тяжести течения инфекции.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейшей разработки темы, посвященной особенностям течения COVID-19 и развитию постковидных проявлений у пациентов с РЗ включает определение механизмов патогенеза COVID-19, способствующих развитию постковидных проявлений у пациентов с РЗ и обострений РЗ в постковидном периоде, а также разработку специальных методов лечения, позволяющих предотвратить постковидный синдром или ускорить восстановление пациентов с РЗ в постковидном периоде.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ANA – антинуклеарные антитела
- ACE-2 – ангиотензинпревращающий фермент-2
- ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
- BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
- BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
- C19-GRA – Глобальный ревматологический альянс
- DAS28 – Disease Activity Score-28
- HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale
- HDRS – Hamilton Rating Scale for Depression
- HLA-B27 – Human leukocyte antigen-B27
- И – Interleukin
- IFN- $\alpha$  – Interferon- $\alpha$
- ЯК – Janus kinase
- МНС – главный комплекс гистосовместимости
- ММСЕ - Mini-Mental State Examination
- NETs – Neutrophil extracellular traps
- SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus-2
- СКФ – Stem Cell Factor
- TNF - tumor necrosis factor
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АИ – артерия интермедиарная
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АС – анкилозирующий спондилит
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду
- АФС – антифосфолипидный синдром
- БА – бронхиальная астма



БАК – биохимический анализ крови

БПВП – базисная противовоспалительная терапия

в/в – внутривенно

ВИГ – временный инфекционный госпиталь

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероид

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГМ-КСФ – гранулоцитно-макрофагального колониестимулирующий фактор

ГХ – гидроксихлорохин

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИФН – интерферон

КАГ – коронарография

КДР ЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеин высокой плотности

ЛПНП – липопротеин низкой плотности

Мг/сут – мг в сутки

МЖП - межжелудочковая перегородка

ММ – масса миокарда

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МНО – международное нормализованное отношение

МП – метилпреднизолон

НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса

НКИ – новая коронавирусная инфекция

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НРС – нарушения ритма сердца

ОАК – общий анализ крови

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек.

ОШ – отношение шансов

ПДО – приемно-диагностическое отделение

ПЖ – правый желудочек

ПЗ – преднизолон

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

п/к - подкожно

ПсА – псориатический артрит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматические заболевания

РКТ ОГК – рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки

РНК – рибонуклеиновая кислота

РТМ – ритуксимаб

РФ – ревматоидный фактор

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани

СКВ – системная красная волчанка

СпА – спондилоартрит

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УД – углубленная диспансеризация

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШАС – шкала астенического состояния

ЭхоКГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. методические рекомендации / М.Б. Паценко, О.И. Кудряшов, В.А. Чернецов, Е.В. Крюков // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22, № 11. – С. 91-97.
2. Аронова Е.С. Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные) / Е.С. Аронова, Б.С. Белов, Г.И. Гриднева // *Медицинский совет*. – 2022. – Т. 16, № 2. – С.108–113.
3. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19 / И.А. Золотовская, П.Р. Шацкая, И.Л. Давыдкин, О.А. Шавловская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121, № 4. – Р. 25-30.
4. Влияние новой коронавирусной инфекции на клиническое течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний / В.И. Мазуров, И.Б. Беляева, Л.Е. Саранцева [и др.] // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 39.
5. Голухова Е.З. Еще раз о новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Е.З. Голухова // *Креативная кардиология*. – 2021. – Т. 15, № 2.– С. 141-145.
6. Голухова Е.З. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) / Е.З. Голухова, М.М. Рыбка // *Лечащий врач*. – 2020. – Т. 6. – С. 76-80.
7. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, С.В. Краснова [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2022. – № 3. – С. 287-299.
8. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии / Е.Л. Насонов // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93, № 5. – С. 537-550.
9. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета / Е.Л. Насонов, Т.В. Бекетова, Т.М. Решетняк [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2020. – Т. 58, № 4. – С. 353-367.
10. Куликов А.Н. Частота и течение COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) / А.Н. Куликов, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов // *Научно-практическая ревматология*. – 2023. – Т. 61, № 5. – С. 537-544.
11. Методические рекомендации «Особенности течения LONG-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия / А.И. Мартынов // РНМОТ – URL:  
<https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/МЕТОДИЧЕСКИЕ%20РЕКОМЕНДАЦИИ.pdf> (дата обращения: 18.11.2021).

12. Насонов Е. Л. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов, А. М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 3. – С. 304-316.
13. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 2. – С.123–132.
14. Особенности ведения и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции / В.И. Мазуров, И.Б. Беляева, Л.Е. Саранцева, Е.А. Трофимов // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2021. – Т. 17, № 36. – С. 43-47.
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке» // КонтурНорматив. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=395700> (дата обращения 06.06.2022).
16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16 (18.08.2022). Временные методические рекомендации // MedElement: сайт. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-версия-16-кр-рф-2022/17264> (дата обращения 06.06.2023).
17. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19 / В.И. Мазуров, И.Б. Беляева, Л.Е. Саранцева // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2021. – Т. 17, № 21. – С. 40-46.
18. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/ARPCOVID-19 и обзор литературы / Е.Л. Насонов, Б.С. Белов, А.М. Лиля [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 6. – С. 666–675.
19. Управление Федеральной Службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан : официальный сайт. – URL: <https://16.rospotrebnadzor.ru/?ysclid=lbluw2ffhr135904308> (дата обращения: 20.12.2022).
20. Этиология, патогенез, диагностика и лечение COVID-19 / В.П. Баклаушев, С.В. Кулемзин [и др.] // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, № 5. – С. 17–20. (57)
21. A review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19 / S.C.J. Jorgensen, C.L.Y. Tse, L. Burry [et al.] // Pharmacotherapy. – 2020. Vol. 40, № 8. – P. 843-856.

22. Abdurakhmanova N. Quality of life in patients with ankylosing spondyloarthritis after COVID-19 / N. Abdurakhmanova // *Journal of Biomedicine and Practice* – 2022. – Vol. 7, № 2. – P. 95-101.
23. Ahmed S. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations / S. Ahmed, O. Zimba, AY. Gasparyan // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 40, № 7. – P. 2611-2619.
24. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital / A.A. Zaitsev, S.A. Chernov, V.V. Stets [et al.] // *Guidelines. Consilium Medicum*. – 2020. – Vol. 22, № 11. – P. 91–97.
25. Assessing the severity of COVID-19 lung injury in rheumatic diseases versus the general population using deep learning-derived chest radiograph scores / N.J. Patel, K.M. D’Silva, M.D. Li [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2023. – Vol. 75, № 3. – P. 657–666.
26. Association of race and ethnicity with COVID-19 outcomes in rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician registry / M.A. Gianfrancesco, L.A. Leykina, Z. Izadi [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 374–380
27. Au S.-C. Analysis of Trial Data for Infliximab and Golimumab: Baseline C-Reactive Protein Level and Prediction of Therapeutic Response in Patients With Psoriatic Arthritis: CRP Level and PsA Outcome / S.-C. Au, M.K. Ramirez-Fort, A.B. Gottlieb // *Arthritis Care Res.* – 2014. – Vol. 66, № 7. – P. 1114–1118.
28. Autoantibodies against type I ifns in patients with life-threatening covid-19 / P. Bastard, L.B. Rosen, Q. Zhang [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 370, № 6515. – P. eabd4585.
29. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19 / P.G. Vlachoyiannopoulos, E. Magira, H. Alexopoulos, E. Jahaj, K. Theophilopoulou, A. Kotanidou [et al.] – 2020. Vol. 79, №12. – P. 1661-1663.
30. Bacquet-Deschryver H. Impact of Three Anti-TNF $\alpha$  Biologics on Existing and Emergent Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis and Spondylarthropathy Patients / H. Bacquet-Deschryver // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 445–455.
31. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 / N. Engl, A.C. Kalil, T.F. Patterson [et al.] // *J Med.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2031994.
32. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals / C.A. Cañas // *Med Hypotheses*. – 2020. – Vol. 145. – P. 110345.
33. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in people with psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from the COVID-19 PsoProtect and Global Rheumatology Alliance physician-reported registries / P.M. Machado, M. Schäfer, S.K. Mahil [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2023. – Vol. 82, № 5. – P. 698-709.

34. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of covid-19 / Y. Zhou, T. Han, J. Chen [et al.] // *Clin Trans Sci.* – 2020. – Vol. 13, № 6. – P. 1077–86.
35. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot' / K.M. D'Silva, N. Serling-Boyd, R. Wallwork [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, № 9. – P. 1156–1162.
36. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
37. Coronavirus disease 2019 outcomes among recipients of anti-CD20 monoclonal antibodies for immune-mediated diseases: a comparative cohort study / N.J. Patel, K.M. d'Silva, T.Y. Hsu [et al.] // *ACR Open Rheumatol.* – 2022. – Vol. 4, № 3. – P. 238–246.
38. COVID-19 у больных ревматоидным артритом: течение и исходы / Е.С. Аронова, Б.С. Белов, Г.И. Гриднева // *Эффективная фармакотерапия.* – 2023. – Т. 19, № 29. – С. 34–40.
39. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В.П. Баклаушев, С.В. Кулемзин, А.А. Горчаков [и др.] // *Клиническая практика.* – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 7-20.
40. COVID-19 and autoimmunity / M. Ehrenfeld, A. Tincani, L. Andreoli [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19, № 8. – P. 102597.
41. COVID-19 and Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs / K.M. D'Silva, Z.S. Wallace // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2021. – Vol. 23, №5. – P. 28.
42. COVID-19 and Rheumatoid Arthritis Crosstalk: Emerging Association, Therapeutic Options and Challenges / S. Dewanjee, R. Kandimalla, R.S. Kalra [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 3291.
43. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry / M. Gianfrancesco, K.L. Hyrich, S. Al-Adely [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79, № 7. – P. 859-66.
44. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry / A. Strangfeld, M. Schäfer, M.A. Gianfrancesco [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2021. – Vol. 80, № 7. – P. 930-942.
45. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry / J.A. Sparks, Z.S. Wallace, A.M. Seet [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2021. – Vol. 80, № 9. – P. 1137-1146.
46. COVID-19 in immune-mediated inflammatory diseases - case series from New York / R. Haberman, J. Axelrad, A. Chen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383, № 1. – P. 85–88.

47. COVID-19 was not associated or trigger disease activity in spondylarthritis patients: ReumaCoV-Brasil cross-sectional data / C.D.L. Marques, S.L.E. Ribeiro, C.P. Albuquerque [et al.] // *Adv Rheumatol* – 2022. – Vol. 62, № 1. – P. 45.
48. COVID-19 rapid and Disease-Modifying Anti-rheumatic / A. Tincani, L. Andreoli, M. Ehrenfeld [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 105734.
49. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID -19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2020. – P. 33555768.
50. C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals / M.K. Wium-Andersen, D.D. Ørsted [et al.] // *Elevated JAMA Psychiatr.* – 2013. – Vol. 70. – P. 176–84.
51. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients / J.G. Montoya, T.H. Holmes [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2017. – Vol. 114. – P. E7150–E71508.
52. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment / M. Soy, G. Keser, P. Atagündüz [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39. – P. 2085-2094.
53. Den Uyl D. Progression of HIV to AIDS: a protective role for hla-b27? / D. den Uyl, I.E. van der Horst-Bruinsma, M. van Agtmael // *AIDS Rev* – 2004. – Vol. 6, №2. – P. 89–96.
54. Finney, G.R. Assessment of Mental Status / G.R Finney, A. Minagar, K.M. Heilman // *Neurol Clin.* – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 1-16.
55. Gianfrancesco M. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases / M. Gianfrancesco, J. Yazdany, P.C. Robinson // *Curr Opin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 32, № 5. – P. 434-440.
56. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis / L.S. Taams, K.J.A. Steel, U. Srenathan U [et al.] // *Nat Rev Rheumatol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 453–66.
57. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection / C. Phetsouphanh, D.R. Darley, D.B. Wilson [et al.] // *Nat Immunol.* – 2022. – Vol. 23. – P. 210–6.
58. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with dmards, corticosteroids and tnf-alpha antagonists / V. Germano, M.S. Cattaruzza, J. Osborn [et al.] // *J Transl Med* – 2014. – Vol. 22, № 12. – P. 77.
59. Influence of Immunogenicity on the Efficacy of Long-Term Treatment with TNF  $\alpha$  Blockers in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis Patients / I. Arstikyte, G. Kapleryte, I. Butrimiene, A. Venalis // *BioMed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–10.
60. Is post-COVID syndrome an autoimmune disease? / JM. Anaya, M. Herran M. Beltran // *Expert Review of Clinical Immunology.* – 2022. – Vol. 18, № 7. – P. 653-666.
61. Koralnik I.J. COVID-19: a global threat to the nervous system / I.J. Koralnik, K.L. Tyler // *Ann Neurol.* – 2020. – Vol. 88. – P. 1–11.



62. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P.16144.
63. Nasonov E.L. COVID-19 and immunemediated inflammatory rheumatic diseases / E.L. Nasonov // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 30, № 1. – P. 24-29.
64. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom / P. Ortelli, D. Ferrazzoli, L. Sebastianelli [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2021. – Vol. 420. – P. 117271.
65. Omicron variant dominance and anti-SARS-CoV-2 vaccination are key determinants for a milder course of COVID-19 in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases / C. Papagoras, N. Zioga, V. Papadopoulos [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2023. – Vol. 42, № 12. – P. 3375-3385.
66. Perception of risk and impact of the COVID-19 pandemic on patients with rheumatic diseases: a case-control study / A. Gastelum-Strozzi, V. Pascual, A. Hernández-Garduño [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2022. – Vol. 41, № 10. – P. 3211-3218.
67. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host / B. Choi, M.C. Choudhary, J. Regan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 23. – P. 2291–2293.
68. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection / M.S. Petersen, E. Paleoudis, D. Bari [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 12. – P. e0243882.
69. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study / J. Seeßle, T. Waterboer, T. Hippchen [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 74, № 7. – P. 1191-1198.
70. Pollard, Casey A. The COVID-19 pandemic: a global health crisis / Casey A. Pollard, Michael P. Morran, Andrea L. Nestor-Kalinoski // *Physiol. Genomics* – 2020. – Vol. 52, № 11. – P. 549-557.
71. Prevalence and complication of COVID-19 in patients with ankylosing spondylitis (AS) and its relationship with TNF- $\alpha$  inhibitors / S. Movassaghi, S. Seyed Alinaghi, A. Rostamian [et al.] // *Immun Inflamm Dis* – 2023. Vol. 11, № 6. – P. e915.
72. Quality of life of patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. The biopsychosocial path / A. Guillermo, Guaracha-Basáñez, Irazú Contreras-Yáñez [et al.] // *PLoS ONE.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. e0262756.
73. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis / J.A. Singh, A. Hossain, A. Kotb, G. Wells // *BMC Med* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 137.
74. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: a retrospective, comparative, multicentre cohort study / G.

- Figueroa-Parra, E.L. Gilbert, M.O. Valenzuela-Almada [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2022. – Vol. 4, № 11. – P. e765–e774.
75. SARS-CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease / K.M. D’Silva, N. Serling-Boyd, T.Y. Hsu [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2021. – Vol. 80, № 6. – P. 817–819.
76. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* / R. Conway, A.A. Grimshaw, M.F. Konig [et al.] // *COVID-19 Global Rheumatology Alliance.* – 2022. – Vol. 74, № 5. – P. 766-775.
77. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection / L. Jacobs, E. Paleoudis, D. Bari [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 12. – P. e0243882.
78. Persistent Post-Covid Symptoms in Psoriatic Arthritis Patients / S. Pastor Navarro, M. Ibáñez Martínez, O. Compán Fernández [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2022. – Vol. 74, № 9. – URL: <https://acrabstracts.org/abstract/persistent-post-covid-symptoms-in-psoriatic-arthritis-patients/> (дата обращения: 12.11.2022).
79. Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered coronavirus disease 2019 patients / S.W.X. Ong, S-W. Fong, B.E. Young [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2021. – Vol. 8. – P. ofab156.
80. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: a cohort study / A. Jorge, K.M. D’Silva, A. Cohen [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2021. – Vol. 3, № 2. – P. e131–e137.
81. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis / M. Liu, Y. Gao, Y. Zhang [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 3. – P. e93-5.
82. The Course of COVID-19 in Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases / D. Zarebska-Michaluk, J. Kowalska, K. Kujawa [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11. – P. 7342.
83. The Hamilton rating scale for depression // GlaxoWellcome : website. – URL: <https://web.archive.org/web/20071120002356/http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/HAMD.pdf> (accessed: 01.06.2022).
84. The intersection of COVID-19 and autoimmunity / J.S. Knight, R. Caricchio, J-L. Casanova [et al.] // *J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131, № 24. – P. e154886.
85. The role of antirheumatics in patients with COVID-19 / C.B. Nissen, S. Sciascia, D. de Andrade [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2021. – Vol. 3, № 6. – P. e447-e459.
86. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity / A. Dotan, S. Muller, D. Kanduc [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 102792.
87. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD / Anne Constanze Regierer, Rebecca Hasseli, Martin Schäfer [et al.] // *RMD Open.* – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. e001896. (5)

88. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 - Дизайн исследования .....	29
Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование .....	30
Рисунок 2 – Частота встречаемости симптомов COVID-19 среди исследованных пациентов с РЗ.....	36
Рисунок 3 – Симптомы НКИ среди исследованных пациентов с РА, АС, ПсА, СЗСТ .....	37
Таблица 2 – Лабораторные показатели в период COVID-19 у пациентов с РЗ37	
Рисунок 4 – Распределение исследованных пациентов с COVID-19 по степени поражения легких в соответствии с данными КТ .....	38
Таблица 3 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с РЗ .....	38
Таблица 4 – Показатели РКТ ОГК у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с поражением легких .....	38
Рисунок 5 – 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).....	40
Рисунок 6 – Выявление фиброза легких среди пациентов с РЗ в зависимости от наличия ИБС (ФП) .....	40
Таблица 5 – Лекарственная терапия COVID-19 у пациентов с РЗ .....	40
Рисунок 7 – Симптомы дебюта COVID-19 у пациентов с РЗ, в зависимости от наличия поражения легких .....	42
Таблица 6 – Лабораторные показатели в период COVID-19 у пациентов с КТ+ и КТ0.....	42
Таблица 7 – Характеристика пациентов с КТ- верифицированным поражением легких и без него .....	42
Таблица 8 – Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с РЗ в зависимости от наличия поражения легких.....	43
Таблица 9 – Лекарственная терапия пациентов с РЗ в зависимости от наличия КТ-верифицированного поражения легких .....	43
Рисунок 8 – Факторы риска, связанные с вирусным поражением легких при COVID-19 .....	44
Рисунок 9 – Симптомы дебюта COVID-19 у пациентов с РЗ, в зависимости от наличия ДН.....	45

Рисунок 10 – Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с РЗ в зависимости от наличия ДН .....	45
Таблица 10 – Лабораторные показатели в период COVID-19 у пациентов с ДН и без ДН .....	46
Таблица 11 – Характеристика пациентов с РЗ и COVID-19 в зависимости от наличия ДН.....	46
Таблица 12 – Лекарственная терапия пациентов с РЗ в зависимости от наличия ДН .....	47
Таблица 13 – Показатели РКТ ОГК у пациентов с РЗ в зависимости от наличия ДН .....	47
Таблица 14 – Лекарственная терапия COVID-19 у пациентов с РЗ, в зависимости от наличия ДН .....	48
Рисунок 11 – РКТ ОГК от 13.08.2020г: объем поражения легких составил до 50%: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости	51
Рисунок 12 – РКТ ОГК от 21.08.2020г.: частичное разрешение определяемых ранее изменений в нижних долях легких, появление новых зон уплотнения интерстиция и консолидации легочной ткани в верхних отделах легких: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости.....	52
Рисунок 13 – РКТ ОГК от 26.08.2020г: стадия формирования консолидации и пневмофиброза, несколько меньше по интенсивности: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости .....	52
Рисунок 14 – РКТ ОГК в дебют COVID-19. В правом и левом легком определяются зоны уплотнений по типу «матового стекла». Объем поражения легких до 50%: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости.....	56
Рисунок 15 – Тромбоаспирация из АИ. Стентирование проксимального сегмента АИ (1 стент с лекарственным покрытием) .....	56
Рисунок 16 – РКТ ОГК в динамике. Уплотнения и преобразования ранее выявленных зон «матового стекла» в фиброзную тяжесть с обеих сторон (ретикулярные изменения): а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости .....	58
Рисунок 17 – Симптомы дебюта COVID-19 у пациентов с РЗ, перенесших штамм Омикрон и ранние штаммы COVID-19.....	59
Рисунок 18 – Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов, перенесших Омикрон и более ранние штаммы.....	59
Таблица 15 – Лабораторные показатели в период COVID-19 у пациентов с РЗ, в зависимости от перенесенного штамма .....	60

Таблица 16 –Характеристика пациентов с РА и СпА в период COVID-19, вызванного штаммом Омикрон и более ранними штаммами .....	60
Таблица 17 – Сравнительная характеристика пациентов с РЗ и COVID-19, вызванного штаммом Омикрон и более ранними штаммами .....	61
Таблица 18 – Лекарственная терапия пациентов с РЗ в зависимости от перенесенного штамма .....	61
Рисунок 19 – РКТ ОГК в дебюте COVID-19: а – обзорный снимок легких, б – снимок легких во фронтальной плоскости .....	64
Рисунок 20 – РКТ ОГК На 8 день болезни COVID-19 (7 день госпитализации)65	
Таблица 19 – Структура летальных исходов у исследованных пациентов с COVID-19 и РЗ.....	67
Рисунок 21 – Факторы риска, связанные со смертельным исходом COVID-19 у пациентов с РЗ.....	69
Таблица 20 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с РЗ .....	70
Рисунок 22 – Частота проявлений постковидного синдрома у пациентов с РА и СпА, перенесших COVID-19 .....	72
Таблица 21 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с АС и ПсА .....	73
Рисунок 23 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ после перенесенного COVID-19.....	73
Таблица 22 – Интерпретация результатов опросников ШАС, MMSE, HADS, шкалы Гамильтона у пациентов с РЗ .....	74
Рисунок 24 – Частота проявлений постковидного синдрома у пациентов с РЗ в зависимости от поражения легких .....	76
Рисунок 25 – Частота проявлений постковидного синдрома среди пациентов с РА и СпА без поражения легких .....	78
Рисунок 26 – Частота проявлений постковидного синдрома среди пациентов с РА и СпА с КТ-верифицированным поражением легких.....	79
Рисунок 27 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с поражением легких .....	80
Рисунок 28 – Наличие признаков астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, в зависимости без поражения легких.....	80
Рисунок 29 – Показатели тревоги, депрессии, астении и когнитивных нарушений через 3 месяцев после перенесенного COVID-19 в зависимости от поражения легких: а – тревоги и депрессии согласно опроснику HADS, б – депрессии	

согласно опроснику HDRS, в – астении согласно ШАС, г – когнитивные нарушения согласно опроснику MMSE.....	81
Рисунок 30 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с РЗ, в зависимости от наличия ДН .....	83
Таблица 23 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с РА и Спа без ДН.....	84
Таблица 24 – Клинические проявления постковидного синдрома у пациентов с РА и Спа с ДН .....	84
Рисунок 31 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 без ДН.....	85
Рисунок 32 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с ДН .....	86
Таблица 25 – Показатели ФВД у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с поражением легких, в зависимости от наличия ДН.....	86
Таблица 26 – Показатели ЭхоКГ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 с поражением легких, в зависимости от наличия ДН.....	86
Рисунок 33 – Постковидный синдром в динамике среди пациентов с РЗ, перенесших ранние штаммы и штамм Омикрон.....	89
Рисунок 34 – Клинические проявления постковидного синдрома в динамике среди пациентов с РА и Спа, перенесших ранние штаммы .....	91
Рисунок 35 – Клинические проявления постковидного синдрома в динамике среди пациентов с РА и Спа, перенесших штамм Омикрон .....	92
Рисунок 36 – Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших ранние штаммы COVID-19.....	93
Рисунок 37 – Наличие признаков астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших штамм Омикрон .....	93
Рисунок 38 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 и в постковидном периоде.....	95
Таблица 27 – Активность РА, АС, ПсА в динамике до COVID-19 и в постковидный период .....	95
Таблица 28 – Факторы риска, влияющие на обострение РЗ в постковидном периоде .....	96
Таблица 29 – Факторы риска, влияющие на обострение РА и Спа в постковидном периоде. ....	99
Рисунок 39 – Активность РЗ до COVID-19 и в постковидном периоде у пациентов без поражения легких .....	100

Рисунок 40 – Активность РЗ до COVID-19 и в постковидном периоде у пациентов с поражения легких.....	101
Таблица 30 – Факторы риска, влияющие на обострение РЗ в постковидном периоде в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19.....	103
Рисунок 41 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 и в постковидном периоде у пациентов без ДН.....	104
Рисунок 42 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 и в постковидном периоде у пациентов с ДН .....	104
Таблица 31 – Факторы риска, влияющие на обострение РЗ в постковидном периоде в зависимости от ДН.....	106
Рисунок 43 – Активность РЗ в дебюте COVID-19 в зависимости от перенесенного штамма.....	107
Рисунок 44 – Активность РЗ через 3,6,9,12 месяцев после перенесенного COVID-19 в зависимости от перенесенного штамма .....	108
Таблица 32 – Факторы риска, влияющие на обострение РЗ в постковидном периоде в зависимости от перенесенного штамма.....	110