

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov72269>

# Влияние новой коронавирусной инфекции на клиническое течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний

© В.И. Мазуров<sup>1, 2</sup>, И.Б. Беляева<sup>1, 2</sup>, Л.Е. Саранцева<sup>1, 2</sup>, А.Л. Чудинов<sup>2</sup>, Р.А. Башкинов<sup>1, 2</sup>, Е.А. Трофимов<sup>1</sup>, О.А. Смутьская<sup>2</sup>, О.В. Инамова<sup>1, 2</sup>, М.С. Петрова<sup>1, 2</sup>, Е.С. Мельников<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) особенно опасна для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Новая коронавирусная инфекция сопровождается развитием широкого спектра внелегочных клинических и лабораторных проявлений, которые характерны для целого ряда иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

**Цель исследования** — оценить особенности клинического течения иммуновоспалительных ревматических заболеваний у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

**Материал и методы.** Анализировали клиническое течение иммуновоспалительного ревматического заболевания у 324 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с марта 2020 по февраль 2021 г., проходивших лечение в СПбГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» по поводу обострения основного заболевания.

**Результаты.** Методом многофакторного анализа установлено, что факторами риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях явились возраст старше 60 лет, наличие коморбидных заболеваний (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких), применение преднизолона в дозе более 12,5 мг в сутки и значения скорости оседания эритроцитов  $\geq 40$  мм/ч до развития вирусной инфекции. Иммуносупрессивная терапия и генно-инженерная биологическая терапия не влияли на степень тяжести течения вирусной инфекции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Развитие постковидного синдрома отмечено у  $1/4$  пациентов, который характеризовался формированием постинфекционного артрита у 3,6 % больных, трансформацией недифференцированного артрита в различные ревматические заболевания у 49 % пациентов (чаще в ранний ревматоидный артрит), а также обострением основного заболевания у 83,4 % пациентов с развернутой стадией ревматоидного артрита. У пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани существенно увеличилась иммунологическая активность за счет антинуклеарного фактора (максимум до 1 : 163 840). Приведены клинические случаи развития артрита, ассоциированного с вирусной инфекцией, и дебюта ревматоидного артрита после новой коронавирусной инфекции.

**Заключение.** Новая коронавирусная инфекция у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, наблюдавшихся в СПбГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», протекала в варианте средней степени тяжести у половины больных, инициировала развитие поражений легких у 68,6 % пациентов; артрита, ассоциированного с вирусной инфекцией, — у 3,6 % пациентов; иммуновоспалительных ревматических заболеваний, которые трансформировались из недифференцированного артрита, — в 49 % случаев и обострение основного заболевания у подавляющего числа больных. У пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями выявлен высокий риск неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции, особенно в случаях нестабильного течения заболевания или обострения данной группы заболеваний.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; иммуновоспалительные ревматические заболевания; недифференцированный артрит; постковидный синдром.

#### Как цитировать:

Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е., Чудинов А.Л., Башкинов Р.А., Трофимов Е.А., Смутьская О.А., Инамова О.В., Петрова М.С., Мельников Е.С. Влияние новой коронавирусной инфекции на клиническое течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 2. С. 39–47. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov72269>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov72269>

# Impact of a new coronavirus infection on the clinical course of immunoinflammatory rheumatic diseases

© Vadim I. Mazurov<sup>1, 2</sup>, Irina B. Belyaeva<sup>1, 2</sup>, Lubov E. Sarantseva<sup>1, 2</sup>, Anton L. Chudinov<sup>2</sup>, Roman A. Bashkinov<sup>1, 2</sup>, Evgeni A. Trofimov<sup>1</sup>, Olga A. Smulskaya<sup>2</sup>, Oksana V. Inamova<sup>1, 2</sup>, Marianna S. Petrova<sup>1, 2</sup>, Evgeni S. Melnikov<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The COVID-19 pandemic poses a particular threat to patients suffering from immunoinflammatory rheumatic diseases. New coronavirus infection has been found to be accompanied by the development of a wide range of extra-pulmonary clinical and laboratory manifestations, which are characteristic of a number of immunoinflammatory rheumatic diseases.

**AIM:** To evaluate the features of the clinical course of immunoinflammatory rheumatic diseases in patients who underwent new coronavirus infection.

**MATERIALS AND METHODS:** The clinical course of immunoinflammatory rheumatic diseases was analyzed in 324 patients who underwent new coronavirus infection from March 2020 to February 2021 and were treated at the Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, for exacerbation of the underlying disease.

**RESULTS:** Analysis showed that the risk factors for severe new coronavirus infection in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases were: age over 60, comorbidities, use of prednisolone in a dose greater than 12,5 mg, and ESR values  $\geq 40$  mm/hour before the development of new coronavirus infection. There was no effect of immunosuppressive and biological therapy on the severity of the course of viral infection. There was no effect of immunosuppressive therapy and biological therapy on the severity of the course of viral infection in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases. The development of the postinfectious syndrome was observed in  $1/4$  of patients, which was characterized by the formation of postinfectious arthritis in 3,6% of patients, transformation of undifferentiated arthritis into various rheumatic diseases in 49% of patients (more often into early rheumatoid arthritis), as well as exacerbation of the underlying disease in 83,4% of patients with an advanced stage of rheumatoid arthritis. In patients with mixed connective tissue disease, there was a significant increase in immunologic activity due to antinuclear factor (up to a maximum of 1:163 840). Clinical cases of the development of arthritis associated with viral infection and the debut of rheumatoid arthritis after a new coronavirus infection are presented.

**CONCLUSIONS:** New coronavirus infection in the cohort of patients with immunoinflammatory rheumatic diseases observed in the Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, proceeded in the variant of medium severity in half of patients, initiated the development of lung lesions in 68,6% of patients, arthritis associated with viral infection in 3,6% of patients, immunoinflammatory rheumatic diseases which transformed from undifferentiated arthritis in 49% of cases and exacerbation of the main disease in an overwhelming number of patients. Patients with immunoinflammatory rheumatic diseases have a high risk of adverse outcome of new coronavirus infection, especially in cases of unstable course of the disease or exacerbation of this group of diseases.

**Keywords:** new coronavirus infection; immunoinflammatory rheumatic diseases; undifferentiated arthritis; postcovid syndrome.

## To cite this article:

Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE, Chudinov AL, Bashkinov RA, Trofimov EA, Smulskaya OA, Inamova OV, Petrova MS, Melnikov ES. Impact of a new coronavirus infection on the clinical course of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(2):39–47. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov72269>

Received: 18.06.2021

Accepted: 23.06.2021

Published: 30.06.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения то, что пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) представляет особую опасность для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Известно, что у пациентов с ИВРЗ частота формирования инфекционных осложнений повышена вследствие как вторичного иммунодефицита и увеличения активности этой группы заболеваний, так и применения противоревматических средств, оказывающих иммуносупрессивное действие [1–4]. Течение НКИ нередко сопровождается развитием артралгии, миалгии, васкулита, пневмонита, миокардита, антифосфолипидного синдрома и такими лабораторными нарушениями, как цитопения, повышение уровня острофазовых белков, ферритина, D-димера, провоспалительных цитокинов, антител к фосфолипидам и антинуклеарных антител. Следует отметить, что эти клинико-лабораторные изменения характерны для целого ряда ИВРЗ [5–12].

В настоящее время риск развития НКИ у пациентов с ИВРЗ, по-видимому, аналогичен популяционному, хотя может зависеть от наличия таких факторов, как пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. Более того, у пациентов, длительно получающих иммуносупрессивную терапию и высокие дозы глюкокортикоидов, наблюдается более длительный период вирусной репликации, в связи с чем необходимы динамическое наблюдение за уровнем вiremии SARS-CoV-2 и коррекция противоревматической терапии [4].

Не решена проблема развития постковидного синдрома при ИВРЗ, в который включены признаки или аномальные клинические синдромы, сохраняющиеся через четыре недели и более после начала COVID-19, которые рассматривают как долгосрочные последствия НКИ [11]. В настоящее время необходимо дальнейшее изучение факторов риска тяжелого течения НКИ при ИВРЗ.

Одной из актуальных проблем клинической медицины является недифференцированный артрит (НДА), развивающийся на фоне или после НКИ. НДА можно рассматривать как в рамках постинфекционного артрита, который носит кратковременный характер, эффективно поддается терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или короткими курсами низких доз глюкокортикоидов, так и в качестве первого проявления одного из ИВРЗ [13]. Более глубокое изучение вопросов НДА позволит разработать обоснованные критерии его прогноза и лечения.

**Цель исследования** — оценить особенности клинического течения ИВРЗ у пациентов, перенесших НКИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 324 пациента с различными ИВРЗ, перенесшими НКИ разной степени тяжести [бессимптомное течение — 49 (15,1 %) пациентов,

легкое — 136 (41,9 %), средней тяжести — 128 (39,5 %), тяжелое — 11 (3,39 %)] с марта 2020 по февраль 2021 г., проходивших лечение в СПбГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» по поводу обострения основного заболевания. В данную когорту вошли 244 пациента с заболеваниями суставов и позвоночника [ревматоидным артритом (РА) ( $n = 101$ ), НДА ( $n = 94$ ), спондилоартритом ( $n = 18$ ), псориатическим артритом ( $n = 21$ ), болезнью Стилла взрослых ( $n = 1$ ), подагрой ( $n = 7$ ), остеопорозом ( $n = 2$ ), остеоартритом ( $n = 14$ ), дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника ( $n = 2$ ), артралгиями ( $n = 2$ )] и 80 пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) [системной красной волчанкой ( $n = 16$ ), системной склеродермией ( $n = 10$ ), болезнью Шегрена ( $n = 8$ ), системными васкулитами ( $n = 12$ ), полимиозитом ( $n = 1$ ), неуточненными СЗСТ ( $n = 14$ ) и хронической ревматической болезнью сердца ( $n = 1$ )].

Средний возраст пациентов составил  $57,3 \pm 13,5$  года, из них женщин — 76,8 % ( $n = 249$ ), мужчин — 23,2 % ( $n = 75$ ). Наибольшая группа пациентов с ИВРЗ, перенесших НКИ, была в возрасте от 60 до 88 лет ( $n = 128$ ; 39,5 %) и от 40 до 59 лет ( $n = 99$ ; 30,5 %). Значительно реже встречались пациенты в возрасте от 18 до 39 лет ( $n = 97$ ; 29,9 %).

Из общей группы ревматологических больных, включенных в исследование, у 149 (46 %) пациентов выявлена интерстициальная пневмония различной степени тяжести. Так, стадия поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КТ-1 (с поражением  $\leq 25$  % паренхимы легких) была диагностирована у 60 (40 %) пациентов, КТ-2 (с поражением от  $\geq 25$  до  $< 50$  % паренхимы легких) у 70 (47 %), КТ-3 (с поражением от  $\geq 50$  до  $< 75$  % паренхимы легких) у 15 (10 %) и КТ-4 (с поражением  $\geq 75$  % паренхимы легких) у 4 (3 %). Госпитализация в профильные отделения стационаров потребовалась в 43,5 % случаев.

Летальный исход в период НКИ зарегистрирован у трех пациенток (0,96 %), причинами которого являлись сепсис (у пациентки с системной красной волчанкой на 26-й неделе беременности) и респираторный дистресс-синдром (у одной пациентки с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом и у второй — с системной склеродермией).

Среди коморбидных заболеваний у пациентов обеих групп наиболее часто диагностировали гипертоническую болезнь (43,5 % пациентов), ишемическую болезнь сердца (ИБС) (26,9 % обследованных), дислипидемию (27,5 % пациентов), сахарный диабет 2-го типа (15,4 % больных), метаболический синдром (12,7 % пациентов) и хроническую сердечную недостаточность (12 % обследованных). Существенно реже встречались хроническая болезнь почек (9,6 % пациентов), бронхиальная астма (3,1 % больных) и хроническая обструктивная болезнь легких (1,5 % обследованных).

**Таблица 1.** Факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции ( $n = 324$ )**Table 1.** Risk factors for severe coronavirus infection ( $n = 324$ )

Фактор риска	Относительный риск	95 % доверительный интервал	$p$ -value
Возраст старше 60 лет	1,33	1,03–1,74	0,038
Скорость оседания эритроцитов $\geq 40$ мм/ч до дебюта коронавирусной инфекции	1,82	1,11–2,97	0,047
Преморбидный фон			
Ишемическая болезнь сердца	1,61	1,25–2,06	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	1,71	1,31–2,23	0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких	2,02	1,25–3,03	0,024

Наиболее частые сочетания коморбидных заболеваний в данной когорте пациентов составили ИБС и гипертоническая болезнь (23,8 %;  $n = 77$ ); ИБС и дислипидемия (12,7 %;  $n = 41$ ); ИБС, гипертоническая болезнь и дислипидемия (11,7 %;  $n = 38$ ); ИБС, гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа (9 %;  $n = 29$ ). При этом более 50 % пациентов в каждой полиморбидной группе перенесли COVID-19 средней степени тяжести.

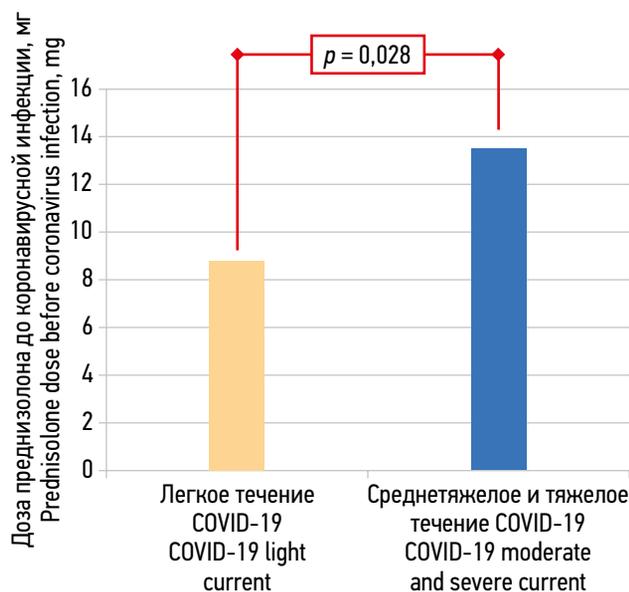
До инфицирования НКИ базисную терапию получали 168 (52 %) пациентов: метотрексат — 70 (41,7 %) пациентов, сульфасалазин — 32 (19,1 %) пациента, лефлуномид — 10 (5,9 %) пациентов, микофенолата мофетил — 2 (1,2 %) пациента, гидроксихлорохин — 23 (13,7 %) пациента, азатиоприн — 2 (1,2 %) пациента, циклофосфамид — 3 (1,9 %) пациента, хлорамбуцил — 6 (3,6 %) пациентов. Глюкокортикоиды были назначены 68 (40,5 %) пациентам в средней дозе  $10,2 \pm 11,1$  мг в сутки по преднизолону. Генно-инженерные биологические препараты и синтетические таргетные средства до НКИ

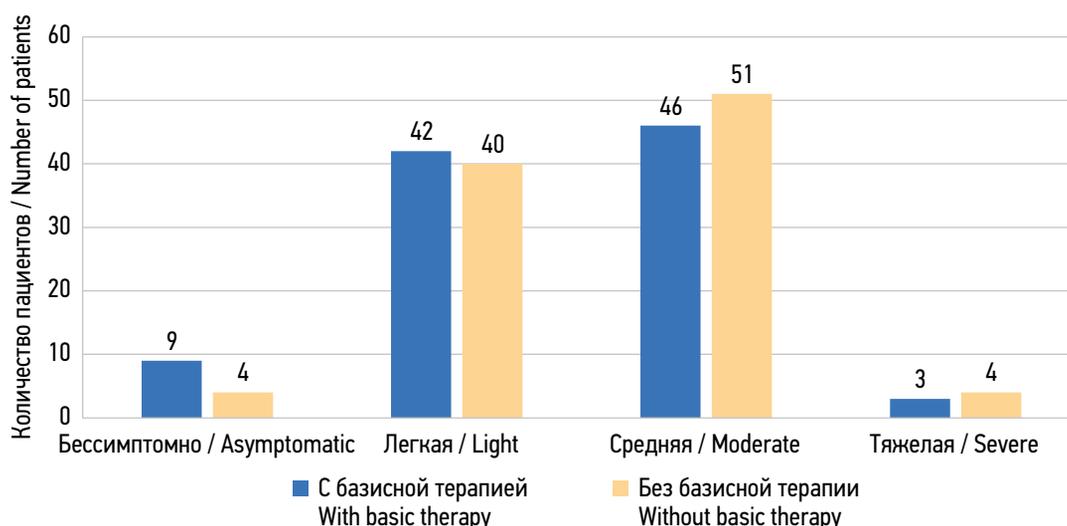
получал 21 (12,5 %) больной: абатацепт — 7 пациентов, адалимумаб — 4 пациента; ритуксимаб — 2 пациента, инфликсимаб — 2 пациента, секукинумаб — 2 пациента, иксекизумаб — 1 пациент, тоцилизумаб — 1 пациент, сарилумаб — 1 пациент, упадацитиниб — 1 пациент. НПВП по показаниям назначали 55 (17 %) пациентам.

Материалом для статистической обработки (Microsoft Excel, SPSS for Windows 22.0) являлись данные амбулаторных карт, историй болезни, результаты клинико-лабораторных обследований с подсчетом индексов активности ИВРЗ до и после НКИ. Для проверки соответствия распределения признака нормальному использовали метод Колмогорова – Смирнова или Шапиро – Уилка в зависимости от количества наблюдений. Для описания количественных признаков с нормальным распределением применяли среднее значение признака и стандартное отклонение среднего ( $M \pm m$ ). При сравнительном анализе двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли  $t$ -критерий Стьюдента для независимых групп, для двух групп с ненормальным распределением —  $U$ -критерий Манна – Уитни. Значимость различий количественных признаков в связанных выборках оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Факторы риска определенных исходов выявляли с помощью таблиц сопряженности (относительный риск). Отличия признавали статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования была проведена оценка факторов риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ИВРЗ. Следует отметить, что значимых различий в характере течения НКИ у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и СЗСТ не наблюдалось. Однако с помощью многофакторного анализа удалось установить, что возраст старше 60 лет, наличие коморбидных заболеваний (ИБС, хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких), уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ)  $\geq 40$  мм/ч и применение преднизолона в дозе  $\geq 12,5$  мг в сутки являлись факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции при ИВРЗ (табл. 1, рис. 1).

**Рис. 1.** Влияние терапии глюкокортикоидами на степень тяжести COVID-19 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях ( $n = 324$ )**Fig. 1.** Effect of glucocorticoid therapy on COVID-19 severity in immunoinflammatory rheumatic diseases ( $n = 324$ )



**Рис. 2.** Степень тяжести COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями в зависимости от применения базисной терапии до COVID-19

**Fig. 2.** COVID-19 severity in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases depending on the use of baseline therapy before COVID-19

Анализ показал, что прием базисной терапии до развития COVID-19 существенно не влиял на степень тяжести НКИ (рис. 2).

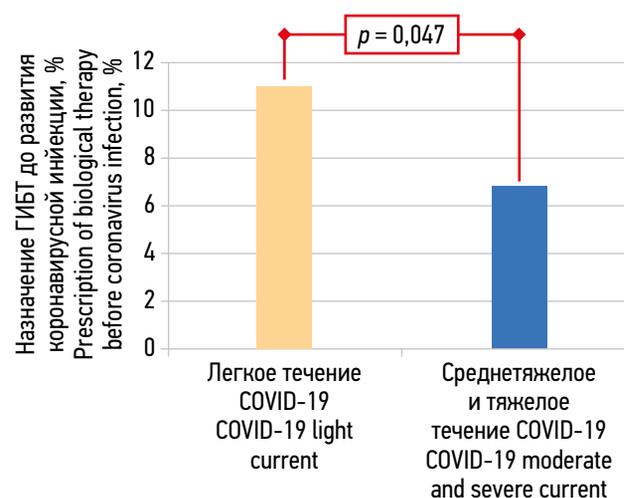
Важным оказалось то, что пациенты, получавшие генно-инженерные биологические препараты и таргетные средства (упадацитиниб) до НКИ, переносили ее преимущественно в легкой форме, COVID-19 средней степени тяжести и тяжелого течения в данной группе пациентов встречался достоверно реже ( $p = 0,047$ ) (рис. 3). Тем не менее мы не обнаружили корреляционных связей между вероятностью развития тяжелого течения НКИ и такими факторами риска, как индекс массы тела, активность РА (кроме уровня СОЭ).

На втором этапе была проведена оценка течения ИВРЗ у пациентов в постковидном периоде. Оказалось, что 84 (25,9 %) пациента после НКИ жаловались на слабость, одышку, артралгии, миалгии, похудание, снижение памяти и депрессию. В ранние сроки (от 1 до 2 мес.) после инфекции у них отмечалось обострение основного заболевания, что в большинстве случаев (72 %) потребовало госпитализации в стационар ревматического профиля для лечения. Среди пациентов с постковидным синдромом у 3 (3,6 %) развился артрит, ассоциированный с вирусной инфекцией. На фоне применения НПВП наблюдалась быстрая обратная динамика суставного синдрома.

Приводим описание клинического случая пациентки Х., 48 лет, обратившейся в клинику в марте 2021 г. в связи с выраженным болевым синдромом (оценка боли по визуальной аналоговой шкале 7–8 баллов) в области мелких суставов левой кисти. Дебют суставного синдрома развился спустя 5 нед. после НКИ среднетяжелого течения: лихорадка до 38,9 °С, одышка при физических нагрузках, изменения по МСКТ, типичные для вирусного поражения (КТ-2), SpO<sub>2</sub> <95 %, уровень С-реактивного

белка (СРБ) в сыворотке крови — 32 мг/л. Проводили антибактериальную, дезинтоксикационную терапию, назначали глюкокортикоиды, а также антикоагулянтные препараты. Суставной синдром характеризовался межфаланговыми артритами III–IV пальцев левой кисти и дактилитом IV пальца левой кисти.

При проведении лабораторного обследования обратило на себя внимание повышение уровня СРБ до 14 мг/л, увеличение СОЭ до 32 мм/ч (по Панченкову). Изменения в гемограмме отсутствовали. Специфические иммунологические тесты: ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарные антитела, HLA-B27 — отрицательные.



**Рис. 3.** Распределение по степеням тяжести новой коронавирусной инфекции у пациентов с ревматической патологией, получавших генно-инженерные биологические препараты. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия

**Fig. 3.** Distribution by severity of new coronavirus infection in patients with rheumatic pathology who received biological therapy

По результатам ультразвукового исследования суставов выявлены элементы синовита, а также теносиновита; признаков остеодеструкции не наблюдалось. Бактериологическое и вирусологическое (в том числе с применением метода полимеразной цепной реакции в синовиальной жидкости на определение SARS-CoV-2) обследование не дало положительных результатов. На основании полученных данных, а также хронологической связи с вирусной инфекцией был верифицирован артрит, связанный с НКИ. На фоне терапии НПВП (ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки, утром и вечером) на 4-е сутки существенно уменьшился болевой синдром: по визуальной аналоговой шкале — 1–2 балла. На 14-е сутки проведения противовоспалительной терапии зарегистрирован полный регресс всех проявлений артрита. При лабораторном контроле в этот же период зафиксирована нормализация уровней СРБ и СОЭ.

Таким образом, суставной синдром характеризовался благоприятным течением (был быстро достигнут клинический эффект на фоне применения ацеклофенака), а также отсутствием хронизации воспалительного процесса.

Среди 94 пациентов с НДА у 76 (80,1 %) отмечалась средняя степень тяжести течения НКИ. Продолжительность периода от начала НКИ до манифестации суставного синдрома составляла от 2 до 6 мес. В период госпитализации у 46 (49 %) пациентов были выявлены различные ревматические заболевания. Так, диагноз РА был установлен 19 (40,4 %) пациентам, спондилоартрит — 2 (4,3 %), болезнь Шегрена — 2 (4,1 %), псориатический артрит — 9 (19,1 %), остеоартрит — 5 (10,6 %), системная красная волчанка — 1 (2,1 %) пациенту, СЗСТ неуточненное — 4 (8,5 %) пациентам и подагра — также 4 (8,5 %) пациентам. У 48 (51 %) больных диагноз НДА был сохранен. Обращали на себя внимание высокие значения антинуклеарного фактора у 10 пациентов

**Таблица 2.** Верификация критериальных диагнозов у пациентов с недифференцированным артритом, развившимся после COVID-19, и позитивным антинуклеарным фактором

**Table 2.** Verification of criterion diagnoses in patients with undifferentiated arthritis and positive antinuclear factor developed after COVID-19

Показатель	Количество пациентов
НДА с выявленным АНФ, <i>n</i> (%)	10 (26,3)
Болезнь Шегрена, <i>n</i> (%)	3 (5,2)
Системная красная волчанка, <i>n</i> (%)	1 (2,6)
СЗСТ неуточненное, <i>n</i> (%)	1 (2,6)
Ревматоидный артрит, <i>n</i> (%)	2 (5,2)
НДА, <i>n</i> (%)	2 (5,2)
Остеоартрит, <i>n</i> (%)	1 (2,6)

*Примечание.* НДА — недифференцированный артрит; АНФ — антинуклеарный фактор; СЗСТ — системное заболевание соединительной ткани.

с НДА (от 1 : 320 до 1 : 2560). Наибольшие значения антинуклеарного фактора наблюдались у пациентов с трансформацией НДА в болезнь Шегрена (1 : 1280), с системной красной волчанкой (1 : 2560), неуточненным СЗСТ (1 : 640) и РА (1 : 640 и 1 : 1280). В группе пациентов с НДА и остеоартритом значения антинуклеарного фактора были ниже и составляли 1 : 320 и 1 : 640 соответственно. Верификация критериальных диагнозов у пациентов с НДА, развившимся после COVID-19, у которых были повышены титры антинуклеарного фактора, представлена в табл. 2.

Таким образом, у пациентов с НДА, перенесших НКИ, и высокими показателями антинуклеарного фактора может развиваться ИВРЗ, в связи с чем необходимо динамическое наблюдение для своевременной диагностики и адекватного лечения этого заболевания. При этом следует учитывать, что НДА, возникший после COVID-19, может входить к группе артритов, связанных с инфекцией, которые обычно не трансформируются в ИВРЗ и могут проходить в течение 2–3 мес. на фоне лечения НПВП.

При оценке характера течения коронавирусной инфекции в группе пациентов с РА (*n* = 101) в 21 % случаев отмечено бессимптомное течение НКИ, а легкая, средняя и тяжелая степени тяжести определены в 15,8, 57,9 и 5,3 % случаев соответственно. Обострение суставного синдрома произошло у 84 (83,4 %) пациентов с РА, перенесших НКИ. Так, у 38 (38,3 %) больных РА на момент госпитализации или амбулаторного приема обнаружена высокая степень активности заболевания (DAS28  $\geq$  5,1). Средняя степень активности РА (DAS28  $\geq$  3,2) зарегистрирована у 42 (41,9 %) пациентов, а низкая активность выявлялась существенно реже — у 19 (19,6 %) пациентов. В среднем через  $3 \pm 1,2$  мес. после НКИ лабораторная активность РА повышалась: увеличивались средние значения СРБ (с  $26,08 \pm 0,92$  до  $31,28 \pm 6,34$  мг/л) и ревматоидного фактора (с  $29,5 \pm 10,12$  до  $50,1 \pm 11,64$  ЕД/мл) относительно исходных. У одной пациентки 58 лет с длительным анамнезом эрозивного РА (26 лет) зафиксировано максимальное значение ревматоидного фактора — 746 ЕД/мл (исходные данные не предоставлены).

Результаты клинико-иммунологического обследования пациентов с СЗСТ после НКИ свидетельствовали о прогрессировании показателей клинической активности и существенном повышении уровня антинуклеарного фактора у пациентов с болезнью Шегрена (максимально до 1 : 163 840), системной красной волчанкой (максимально 1 : 40 960) и системной склеродермией (максимально до 1 : 5280).

Приводим клинический случай дебюта РА у пациентки, перенесшей НКИ. Пациентка О., 60 лет, в октябре 2020 г. перенесла НКИ (подтверждена методом полимеразной цепной реакции) среднетяжелого течения, осложненную двусторонней интерстициальной полисегментарной пневмонией (дыхательная недостаточ-

ность — I–0 степени). В ноябре 2020 г. появились боли и припухание в левом коленном суставе, затем присоединились боли воспалительного характера в правом коленном суставе, лучезапястных суставах, межфаланговых суставах кистей. Утренняя скованность в суставах не проходила более 30 мин. Принимала картифлекс по 1 саше 1 мес., использовала мази с НПВП без значимого эффекта. По лабораторным данным отмечено увеличение СОЭ до 28 мм/ч. Направлена на госпитализацию для уточнения диагноза и лечения в конце января 2021 г. При осмотре в стационаре: симметричные синовиты лучезапястных суставов, межфаланговых суставов кистей, левого коленного сустава, положительный симптом «сжатия» кистей и стоп. Болевой синдром по визуальной аналоговой шкале — 8 баллов. При лабораторном исследовании обращали на себя внимание повышение уровня СРБ до 12,3 мг/л, ревматоидного фактора — до 89,9 МЕ/мл и антител к циклическим цитруллинированным пептидам более 200 МЕ/мл. По данным рентгенографии кистей и стоп наблюдается картина начальных проявлений артрита (рис. 4, 5).

Околосуставные мягкие ткани преимущественно в области межфаланговых суставов обеих кистей уплотнены и расширены. Отмечен умеренный околосуставной остеопороз. Сужены суставные щели во всех группах суставов. Резко сужены суставные щели дистальных межфаланговых суставов обеих кистей. Подвывихов не выявлено. Обнаружены единичные кистовидные просветления в межфаланговых суставах, пястно-фаланговых суставах, мелких суставах запястья. Убедительных данных за эрозии не получено (см. рис. 4).

Суставные щели в межфаланговых суставах и плюснефаланговых суставах обеих стоп умеренно сужены. Отмечен умеренный околосуставной остеопороз. Подвывихи не выявлены. Обнаружены единичные кистовидные просветления в плюснефаланговых суставах. Вальгусная деформация первых пальцев обеих стоп. Данных за эрозии не получено (см. рис. 5).

На основании клинических рекомендаций «Ревматоидный артрит», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2018 г., и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) был верифицирован диагноз: серопозитивный ревматоидный артрит, ранняя клиническая стадия, активность II степени (DAS28 — 3,64), неэрозивный, I рентгенологическая стадия по Штейнбрökerу, АЦЦП-положительный, функциональный класс недостаточности суставов 2.

Пациентке была назначена базисная терапия: метотрексат по 15 мг 1 раз в неделю внутримышечно, фолиевая кислота по 5 мг перорально ежедневно, целекоксиб по 100 мг 2 раза в сутки при болях в суставах. Рекомендовано динамическое наблюдение у ревматолога.

Данный случай иллюстрирует, что при суставном синдроме воспалительного характера, развившемся



**Рис. 4.** Рентгенография кистей пациентки О., 60 лет  
**Fig. 4.** X-ray of the hands of patient O., age 60



**Рис. 5.** Рентгенография стоп пациентки О., 60 лет  
**Fig. 5.** X-ray of the feet of patient O., 60 years old

после НКИ, необходимо динамическое наблюдение и углубленное обследование для исключения дебюта РА или иного ревматологического заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты динамического наблюдения за пациентами с ИВРЗ, наблюдавшихся в СПбГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», свидетельствовали, что НКИ протекала в варианте средней степени тяжести у половины больных и инициировала развитие пневмонических осложнений у 68,6 %. В изучаемой когорте преобладали пациенты с РА (39,7 %), средней и старшей возрастной групп (84,8 %), высокой встречаемостью коморбидных заболеваний (39 %), наиболее значимыми из которых являлись ИБС, гипертоническая болезнь, дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа. Факторами риска тяжелого течения НКИ при ИВРЗ следует считать возраст старше 60 лет, коморбидные заболевания (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких), применение глюкокортикоидов в дозе более 12,5 мг в сутки и значения СОЭ  $\geq 40$  мм/ч до развития НКИ.

Базисная терапия, а также лечение генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами не приводили к увеличению тяжести течения вирусной инфекции у этих пациентов.

Особенности клинического течения ИВРЗ после НКИ включали формирование артрита, ассоциированного с вирусной инфекцией у 3,6 % больных, при этом на фоне применения НПВП наблюдалась быстрая обратная динамика суставного синдрома; трансформацию НДА в какие-либо ревматические заболевания у 49 % пациентов (наиболее часто в ранний РА), а также повышение активности РА у 83,4 % пациентов и СЗСТ. У пациентов с интерстициальным поражением легких при ревматических заболеваниях повышается риск неблагоприятного исхода НКИ, особенно

в случае прогрессирующего течения заболевания и выраженной иммуносупрессии, в связи с чем необходимо динамическое наблюдение с интенсификацией лечения.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости изучения влияния НКИ на течение и исходы иммуновоспалительных заболеваний, в том числе особенностей формирования НДА и ревматических заболеваний у пациентов, ранее не имевших какой-либо ревматологической патологии. Решение этих вопросов позволит разработать обоснованные алгоритмы ведения данной группы пациентов.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2020. Т 58, № 2. С. 123–132. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
2. Halpert G., Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus // *Autoimmun. Rev.* 2020. Vol. 19, No. 12. P. 102695. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102695
3. Remy K.E., Mazer M., Striker D.A. et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections // *JCI Insight.* 2020. Vol. 5, No. 17. P. e140329. DOI: 10.1172/jci.insight.140329
4. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет // Научно-практическая ревматология. 2021. Т. 59, № 1. С. 5–30. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
5. Song W.C., FitzGerald G.A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, No. 8. P. 3950–3953. DOI: 10.1172/JCI140183
6. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 4. С. 353–367. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
7. Osier F., Ting J.P.Y., Fraser J. et al. The global response to the COVID-19 pandemic: how have immunology societies

- contributed? // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20, No. 10. P. 594–602. DOI: 10.1038/s41577-020-00428-4
8. Bhimraj A., Morgan R.L., Shumaker A.H. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. P. ciae478. DOI: 10.1093/cid/ciae478
9. Robinson P.C., Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16, No. 6. P. 293–294. DOI: 10.1038/s41584-020-0418-0
10. Yazdany J. COVID-19 in rheumatic diseases: a research agenda // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72, No. 10. P. 1596–1599. DOI: 10.1002/art.41447
11. Weatherhead J.E., Clark E., Vogel T.P. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, No. 12. P. 6194–6197. DOI: 10.1172/JCI145301
12. Schett G., Sticherling M., Neurath M.F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20, No. 5. P. 271–272. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7
13. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16, No. 8. P. 465–470. DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z

## REFERENCES

1. Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2): 123–132. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
2. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020;19(12):102695. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102695
3. Remy KE, Mazer M, Striker DA, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight.* 2020;5(17):e140329. DOI: 10.1172/jci.insight.140329
4. Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5–30. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
5. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest.* 2020;130(8):3950–3953. DOI: 10.1172/JCI140183

6. Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):353–367. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
7. Osier F, Ting JPY, Fraser J, et al. The global response to the COVID-19 pandemic: how have immunology societies contributed? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):594–602. DOI: 10.1038/s41577-020-00428-4
8. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciae478. DOI: 10.1093/cid/ciae478
9. Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):293–294. DOI: 10.1038/s41584-020-0418-0

10. Yazdany J. COVID-19 in rheumatic diseases: a research agenda. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1596–1599. DOI: 10.1002/art.41447

11. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6194–6197. DOI: 10.1172/JCI145301

12. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271–272. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7

13. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(8):465–470. DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z

## ОБ АВТОРАХ

**Вадим Иванович Мазуров**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>; eLibrary SPIN: 6823-5482; Scopus Author ID: 16936315400; ResearcherId: A-8944-2016; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

**\*Ирина Борисовна Беляева**, д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>; eLibrary SPIN: 3136-9062; e-mail: belib@mail.ru

**Любовь Евгеньевна Саранцева**;  
e-mail: dr.liubovs@gmail.com

**Антон Леонидович Чудинов**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>; eLibrary SPIN: 5771-8320; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

**Роман Андреевич Башкинов**, аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>; eLibrary SPIN: 5169-5066; e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

**Евгений Александрович Трофимов**, канд. мед. наук, доцент; eLibrary SPIN: 4358-1663; e-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru

**Ольга Александровна Смутьская**, канд. мед. наук; e-mail: olgasmul@yandex.ru

**Оксана Владимировна Инамова**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>; eLibrary SPIN: 8841-5496; e-mail: b25@zdrav.spb.ru

**Марианна Семеновна Петрова**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>; e-mail: podagra@bk.ru

**Евгений Сергеевич Мельников**, аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-6542>; e-mail: melnikovzhenya@mail.ru

## AUTHORS INFO

**Vadim I. Mazurov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Science Worker, Academician of the RAS; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>; eLibrary SPIN: 6823-5482; Scopus Author ID: 16936315400; ResearcherId: A-8944-2016; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

**\*Irina B. Belyaeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>; eLibrary SPIN: 3136-9062; e-mail: belib@mail.ru

**Lubov E. Sarantseva**;  
e-mail: dr.liubovs@gmail.com

**Anton L. Chudinov**, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>; eLibrary SPIN: 5771-8320; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

**Roman A. Bashkinov**, MD, PhD student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>; eLibrary SPIN: 5169-5066; e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

**Evgeni A. Trofimov**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; eLibrary SPIN: 4358-1663; e-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru

**Olga A. Smulskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: olgasmul@yandex.ru

**Oksana V. Inamova**, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>; eLibrary SPIN: 8841-5496; e-mail: b25@zdrav.spb.ru

**Marianna S. Petrova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>; e-mail: podagra@bk.ru

**Evgeni S. Melnikov**, MD, PhD student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-6542>; e-mail: melnikovzhenya@mail.ru