

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. В. Вахлевский*, В. В. Тыренко

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ. Изучить особенности клинического течения ревматических заболеваний (РЗ), влияющих на риск возникновения и течение новой коронавирусной инфекции (НКИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова обследованы 233 пациента обоих полов, страдающих ревматоидным артритом (РА) ($n = 78$, 33,5%), анкилозирующим спондилитом ($n = 114$; 48,9%), псориатическим артритом ($n = 28$; 12%), системной красной волчанкой ($n = 13$; 5,6%). Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – пациенты преимущественно с аутовоспалительным механизмом заболевания; 2-я группа – преимущественно с аутоиммунным механизмом. Пациентов обследовали в соответствии с действующими клиническими рекомендациями для каждой нозологической формы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В качестве факторов риска развития НКИ получены статистически значимые различия у пациентов со спондилоартритами с более низким уровнем липопротеидов низкой плотности (2 ммоль/л), индексом активности DAPSA (2 балла), приемом эналаприла ($p = 0,013$; 95% ДИ: 1,568 – 25,374) и применением секукинумаба ($p = 0,024$; 95% ДИ: 1,120 – 8,236). К факторам риска развития COVID-19 у пациентов с аутоиммунными заболеваниями относятся низкий уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) (16 МЕ/л), прием лозартана ($p = 0,024$; 95% ДИ: 1,351–47,374) и применение тоцилизумаба ($p = 0,037$; 95% ДИ: 1,128 – 117,238).

ОБСУЖДЕНИЕ. Взаимосвязь указанных факторов с риском развития НКИ обусловлена проявлением активности основного РЗ (более низкий уровень АСТ характерен, например, для низкой активности системной красной волчанки), а также влиянием на сам воспалительный процесс как защитно-приспособительную реакцию организма на вторжение чужеродного агента. Воспаление и степень выраженности воспалительной реакции не только влияют на риск возникновения НКИ, но и на течение данной инфекции. Так, более низкая активность при анкилозирующем спондилите по индексу ASDAS (менее 2 баллов), РА по индексу DAS28 (менее 3 баллов) ассоциировалась с более тяжелым течением НКИ. Такая же закономерность прослеживалась и в отношении периода от даты введения генно-инженерных биологических препаратов до даты появления первых симптомов НКИ (чем он меньше, тем тяжелее протекал инфекционный процесс).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В исследовании продемонстрировано, что риск развития НКИ ассоциирован с более низким уровнем липопротеидов низкой плотности, АСТ, индексом активности DAPSA, приемом эналаприла, лозартана, применением секукинумаба, тоцилизумаба. Активность АС по индексу ASDAS (менее 2 баллов), РА по индексу DAS28 (менее 3 баллов), а также длительность интервала между датой введения иммуносупрессивных препаратов и появлением первых симптомов НКИ (менее 6 дней) сопровождалась более тяжелым течением НКИ. Лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний является дополнительным фактором, способствующим снижению активности РЗ. Прием таких препаратов, как эналаприл, лизиноприл, бисопролол и верошпирон у пациентов с низкой активностью иммуновоспалительных РЗ в первую неделю заболевания может быть сопряжен с повышенным риском более тяжелого течения НКИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, COVID-19, аутоиммунные заболевания, сопутствующие заболевания

*Для корреспонденции: Вахлевский Виталий Васильевич, e-mail: vahlewsky@yandex.ru

*For correspondence: Vitalii V. Vakhlevskii, e-mail: vahlewsky@yandex.ru

Для цитирования: Вахлевский В. В., Тыренко В. В. Сопутствующие заболевания и их роль в развитии и течении новой коронавирусной инфекции у пациентов с ревматическими заболеваниями: оригинальное исследование // *Морская медицина*. 2024. Т. 10, № 2. С. 77–89, doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-2-77-89> EDN: <https://elibrary.ru/МАРІАК>

For citation: Vakhlevskiy V. V., Tyrenko V. V. Concomitant diseases and their role in the development and course of a new coronavirus infection in patients with rheumatic diseases: original research // *Marine Medicine*. 2024. Vol. 10, № 2. P. 77–89, doi: <https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-2-77-89> EDN: <https://elibrary.ru/МАРІАК>

© Авторы, 2024. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины федерального медико-биологического агентства». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа» в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

CONCOMITANT DISEASES AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES: ORIGINAL RESEARCH

Vitaliy V. Vakhlevskiy*, Vadim V. Tyrenko
Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

OBJECTIVE. To study the features of the clinical course of rheumatic diseases affecting the risk of occurrence and course of a new coronavirus infection.

MATERIALS AND METHODS. An examination of 233 persons of both sexes with various immuno-inflammatory rheumatic diseases who were hospitalized in the clinic of faculty therapy of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, which included: rheumatoid arthritis ($n=78$, 33.5%), ankylosing spondylitis ($n = 114$; 48.9%), psoriatic arthritis ($n=28.12\%$), systemic lupus erythematosus ($n=13$, 5.6%). An informed consent to participate in the study was signed with each of them. Patients who met the inclusion criteria were divided into 2 groups: the 1st group of patients, including immuno-inflammatory rheumatic diseases with a predominantly autoinflammatory mechanism; the 2nd group of patients, including IIRS with a predominantly autoimmune mechanism. The examination of patients with rheumatic diseases was carried out in accordance with the current clinical recommendations for each nosological form. Laboratory and instrumental studies were carried out in a certified laboratory and diagnostic departments of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov.

RESULTS. Statistically significant differences were obtained as risk factors for the development of a new coronavirus infection in patients with spondyloarthritis with lower levels of low-density lipoprotein (2 mmol/l), DAPSA activity index (2 points), enalapril intake ($p = 0.013$; 95 % CI: 1.568 – 25.374) and secukinumab use ($p = 0.024$; 95% CI: 1,120 – 8,236). Risk factors for COVID-19 in patients with autoimmune diseases include: low levels of aspartate aminotransferase (16 IU/l), taking losartan ($p = 0.024$; 95% CI: 1,351 – 47.374) and using tocilizumab ($p = 0.037$; 95% CI: 1,128 – 117.238).

DISCUSSION. The relationship of these factors to the risk of developing a new coronavirus infection is associated not only with the manifestation of the activity of the underlying rheumatic disease (a lower AST level is characteristic, for example, of low SLE activity), but also with the effect on the inflammatory process itself — as a protective and adaptive reaction of the body to the invasion of a foreign agent. Inflammation and the severity of the inflammatory reaction not only affect the risk of new coronavirus infection, but also the course of this infection. Thus, lower activity in ankylosing spondylitis according to the ASDAS index (less than 2 points), rheumatoid arthritis according to the DAS28 index (less than 3 points) was associated with a more severe course of new coronavirus infection. The same pattern was observed with respect to the period from the date of administration of genetically engineered biological drugs to the date of the first symptoms of new coronavirus infection (the smaller it is, the more severe the infectious process was).

CONCLUSION. Our study demonstrated that the risk of developing a new coronavirus infection is associated with lower LDL, AST, DAPSA activity index, enalapril intake, losartan, using secukinumab, tocilizumab. The activity of AS according to the ASDAS index (less than 2 points), RA according to the DAS28 index (less than 3 points), as well as the duration of the interval between the date of administration of immunosuppressive drugs and the appearance of the first symptoms of a new coronavirus infection (less than 6 days) were accompanied by a more severe course of a new coronavirus infection. Treatment of concomitant cardiovascular diseases is an additional factor contributing to a decrease in the activity of rheumatic disease. Taking drugs such as enalapril, lisinopril, bisoprolol and veroshpiron in patients with low IIRD activity in the first week of the disease may be associated with an increased risk of a more severe course of a new coronavirus infection.

KEYWORDS: marine medicine, COVID-19, autoimmune diseases, concomitant diseases

Введение. Проблема взаимоотношения влияния ревматических и инфекционных заболеваний всегда представляла как научный, так и практический интерес в ревматологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается около 1,2 тыс. различных инфекционных заболеваний.

На протяжении тысячелетий эпидемии меняли историю человечества. Чума, оспа или грипп «испанка», охватившие мир, унесли сотни миллионов жизней.

В XXI веке человечество столкнулось с пандемией вирусной инфекции, которая оказала свое глобальное влияние не только на мировую

экономику, но и изменила течение и прогноз многих заболеваний, в том числе ревматических.

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 (coronavirus disease 2019 — COVID-19; прежде — 2019-nCoV), вызванная вирусом SARS-CoV-2, началась в декабре 2019 года в провинции Хубэй Китайской Народной Республики, а 30 января 2020 года Чрезвычайный комитет ВОЗ объявил глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения [1].

Данная пандемия вскрыла целый ряд проблем в медицине, таких как организация медицинской помощи при массовом поступлении па-

циентов, отсутствие полноценных регистров по ряду направлений медицины. Это, в свою очередь, отразилось на сложности оценки распространенности новой коронавирусной инфекции (НКИ) среди пациентов с различными нозологическими формами, в том числе и с РЗ.

Первый регистр был организован Глобальным ревматологическим альянсом, в котором уже с первых месяцев пандемии проанализированы данные 600 пациентов с РЗ и COVID-19 из 40 стран.

Первые результаты анализа из этого регистра учитывали лишь влияние различных факторов (пол, возраст, статус курения, сопутствующие заболевания, влияние иммуносупрессивных «противоревматических» препаратов) на риск госпитализации. Несомненным достоинством данной работы было выявление групп риска, связанных с госпитализацией. В качестве групп риска наибольшее значение имели возраст старше 65 лет (ОШ = 2,56; 95 % ДИ 1,62–4,04), гипертония/сердечно-сосудистые заболевания (ОШ = 1,86; 95 % ДИ 1,23–2,81), заболевания легких (ОШ = 2,48; 95 % ДИ 1,55–3,98), диабет (ОШ = 2,61; 95 % ДИ 1,39–4,88), хроническая почечная недостаточность/терминальная стадия почечной недостаточности (ОШ = 3,02; 95% ДИ 1,21–7,54) (все $p < 0,05$). При оценке влияния иммуносупрессивных «противоревматических» препаратов на риск госпитализации авторами выявлены более высокие шансы у пациентов, получающих глюкокортикоиды в дозах, эквивалентных преднизолону ≥ 10 мг/сут (ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,06–3,96; $p = 0,03$). Анализ влияния активности заболевания не выявил достоверно значимых различий [2]. При этом отсутствуют данные о распространенности НКИ среди пациентов с иммуновоспалительными РЗ и факторах, влияющих на риск заражения НКИ.

Метаанализ 62 обсервационных исследований, включающих 319 025 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями из 15 стран, показал, что распространенность COVID-19 составила 0,011 (95 %; ДИ: 0,005–0,025). При этом распространенность среди пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена, системной склеродермией (ССД) была более высокой и составила (0,034) [3].

Метаанализ семи исследований, контролируемых в каждом конкретном случае, показал, что риск COVID-19 при аутоиммунных забо-

леваниях был значительно выше, чем у пациентов из контрольной группы (ОШ = 2,19; 95 % ДИ: 1,05 – 4,58, $p = 0,038$) [4].

В нескольких исследованиях сравнивали пациентов с РЗ и без них с целью выявления факторов риска заражения SARS-CoV-2 и неблагоприятных исходов. При анализе показателей 52 пациентов с различными РЗ, по сравнению со 104 без РЗ, К. М. D'Silva и соавт. обнаружили, что доля пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, и смертность от заболевания были одинаковыми между 2 группами [5]

Как видно из представленных анализов, распространенность НКИ среди пациентов с РЗ достаточно высокая.

В различных исследованиях рассматривался вопрос о том, повышается ли риск заражения COVID-19 среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Авторами исследования, проведенного в Европе, в котором сравнительный анализ 20 364 пациентов с РЗ с положительным результатом теста SARS-CoV-2 и 34 697 пациентов с РЗ с отрицательным результатом теста, не выявило связи между наличием аутоиммунного заболевания и положительным результатом теста на COVID-19 [6]

Отдельно стоит отметить исследования, посвященные влиянию различных иммуносупрессивных препаратов, в частности, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), на исходы НКИ. Авторами проанализировано 2869 пациентов с РА из баз данных Глобального ревматологического альянса и Европейского альянса ассоциации ревматологов (EULAR) по COVID-19, для лечения которых применяли абатацепт (АБТ) ($n = 237$), ритуксимаб (РТМ) ($n = 364$), ингибиторы интерлейкина-6 (IL-6) ($n = 317$), ингибиторы янус-киназ ($n = 563$) или ингибиторы фактора некроза опухоли (анти-ФНО- α) ($n = 1388$). В своем исследовании авторы пришли к выводу, что применение ритуксимаба или ингибиторов янус-киназ во время инфекции COVID-19 связано с худшими исходами COVID-19 по сравнению с пациентами, принимающими препараты анти-ФНО- α [7].

Большинство исследований, посвященных изучению факторов, влияющих на риск развития и тяжесть НКИ, носят описательный характер без попыток поиска причин этих изменений.

Таким образом, оценка распространенности НКИ среди пациентов с РЗ представляет опре-

деленные трудности из-за отсутствия общемировых регистров для пациентов с РЗ. Также в большинстве исследований не выявлены факторы риска заражения НКИ среди пациентов с РЗ, а наличие противоречивых данных о факторах, влияющих на тяжесть НКИ, не позволяет разработать единых подходов к мерам, препятствующим более тяжелому течению НКИ.

Цель исследования. Поставлена задача изучить особенности клинического течения РЗ, влияющие на риск возникновения и развитие НКИ.

Материалы и методы. Обследованы 233 пациента обоих полов с различными иммуновоспалительными РЗ (ИВРЗ), находившихся на стационарном лечении в условиях клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (ВМедА), в которые входили:

- ревматоидный артрит ($n = 78$; 33,5 %),
- анкилозирующий спондилит (АС) ($n = 114$; 48,9 %),
- псориазический артрит (ПсА) ($n = 28$; 12 %),
- системная красная волчанка (СКВ) ($n = 13$; 5,6 %).

Активность РЗ определяли в соответствии с критериями, установленными для каждого РЗ:

- ревматоидный артрит (DAS28 – Disease activity score) СРБ, 2010;
- анкилозирующий спондилит (ASDAS – AS Disease Activity Score), СРБ;
- системная красная волчанка (SELENA-SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease activity score);
- псориазический артрит (DAPSA – Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis)

С каждым из них подписывалось информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты, соответствующие критериям включения, были разделены на 2 группы: 1-я группа пациентов, включающая ИВРЗ с преимущественно аутовоспалительным механизмом; 2-я группа пациентов, включающая ИВРЗ с преимущественно аутоиммунным механизмом.

Пациентов с РЗ обследовали в соответствии с действующими клиническими рекомендациями для каждой нозологической формы. Лабораторные и инструментальные исследования проводили в сертифицированной лаборатории и диагностических отделениях ВМедА.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Sta-

tistica 10 (США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка (число исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (число исследуемых более 50). При нормальном распределении результаты описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

При сравнении двух групп по количественному показателю при нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента. При сравнении двух групп по количественному показателю и отсутствию нормального распределения использовали U -критерий Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ -квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10)

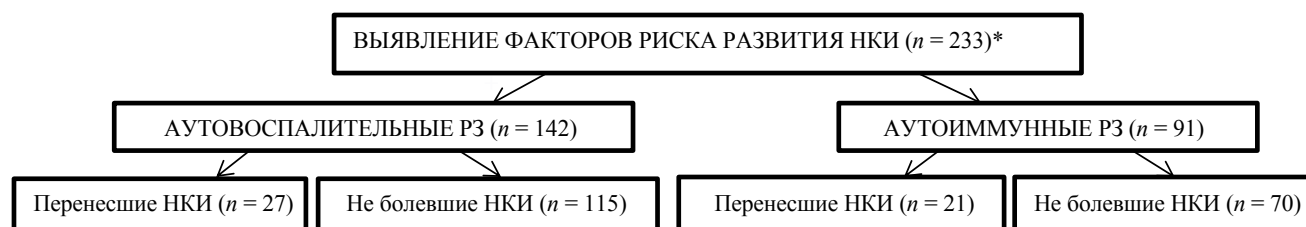
Результаты. Среди пациентов с ИВРЗ с преимущественно аутовоспалительным механизмом наличие таких факторов, как низкий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (табл. 1), прием эналаприла (табл. 2) и применение секукинумаба (табл. 3) ассоциировались с высоким уровнем заражения НКИ. В то время у пациентов с ИВРЗ с преимущественно аутоиммунным механизмом неблагоприятное влияние на риск развития НКИ оказывали прием лозартана (табл. 4) и применение тоцилизумаба (табл. 5).

Тяжесть течения НКИ у пациентов с РЗ зависела от активности РЗ (рис. 1) и длительности периода от даты введения иммуносупрессивных «противоревматических» препаратов до появления симптомов НКИ (рис. 2, 3). При анализе факторов, влияющих на активность РЗ выявлен ряд особенностей.

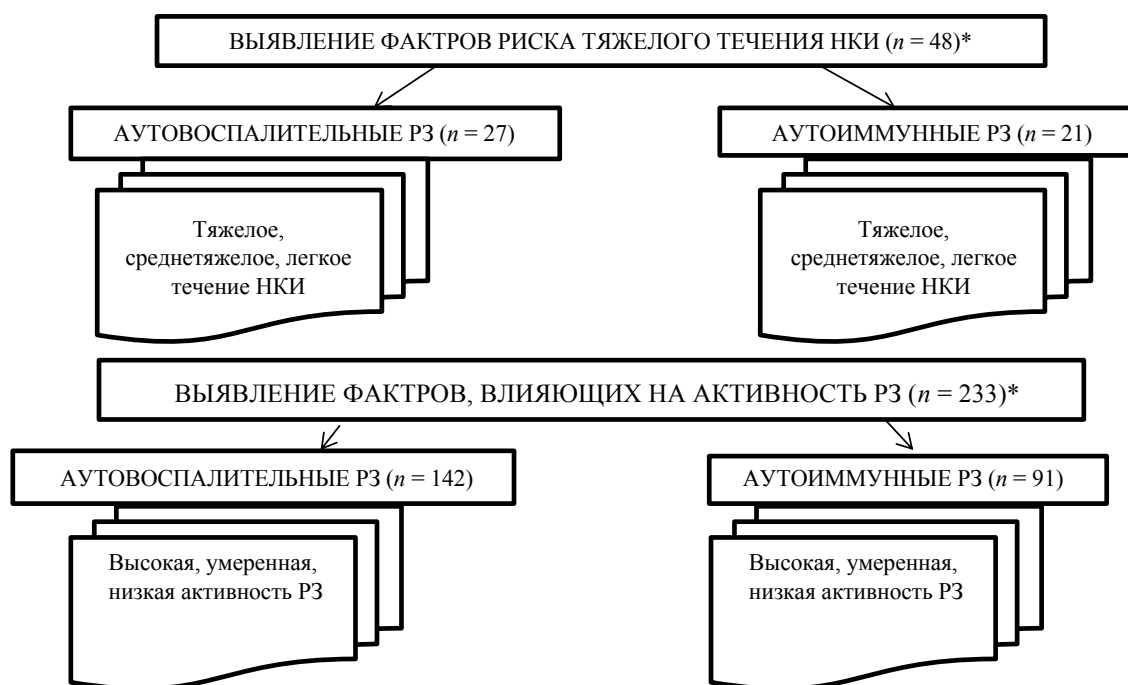
При анализе связи сопутствующих заболеваний с активностью РЗ в группе пациентов с анкилозирующим спондилитом продемонстрировано существенное влияние гипертонической болезни I стадии (табл. 6), ишемической болезни сердца (табл. 7) и хронической сердечной недостаточности (табл. 8), дислипидемии (табл. 9), для которых была характерна более низкая активность заболевания.

В основе вышеуказанных заболеваний лежит атеросклероз как проявление хронического воспалительного процесса, а также дисбаланс в

Дизайн исследования



Продолжение дизайна исследования



Примечание. * – Оценивалось влияние следующих факторов: немодифицируемые факторы (рост, пол, возраст, дата начала ревматического заболевания, наличие родственников имеющих РЗ), модифицируемые факторы (статус курения, масса тела, ИМТ), показатели гемограммы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, СОЭ), показатели липидограммы (ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП), показатели биохимического анализа крови (общий белок, СРБ, креатинин, мочевины, общий билирубин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, натрий, калий, фибриноген), индексы активности (ASDAS, BASDAI, DAPSA, SELENA-SLEDAI, DAS28), наличие сопутствующих заболеваний (ГБ, ИБС, ХСН, ХОБЛ, БА, ФП, экстрасистолия, СД, ХБП, наличие ОНМК и ОИМ в анамнезе) и состояний (атеросклероз аорты, атеросклероз коронарных артерий, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия), лекарственных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, лозартан, телмисартан, валсартан, метопролол, бисопролол, аторвастатин, розувовтатин, гипотиазид, индапамид, торасемид), препаратов для лечения РЗ (сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, гидроксихлорохин, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб – пегол, нетакимаб, секукинумаб, упадацитиниб).

Note. * – The influence of the following factors was assessed: unmodified factors (height, gender, age, date of onset of rheumatic disease, presence of relatives with rheumatic diseases), modifiable factors (smoking status, body weight, body mass index), hemogram indicators (erythrocytes, leukocytes, platelets, leukocyte formula, hemoglobin, rate of erythrocyte sedimentation), lipidogram indicators (total cholesterol, LDL, VLDL, HDL), indicators of biochemical blood analysis (total protein, CRP, creatinine, urea, total bilirubin, ALT, AST, total bilirubin, sodium, potassium, fibrinogen), activity indices (ASDAS, BASDAI, DAPSA, SELENA-SLEDAI, DAS28), the presence of concomitant diseases (hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, atrial fibrillation, extrasystole, diabetes mellitus, chronic kidney disease, the presence of acute cerebrovascular accident and myocardial infarction in the anamnesis) and conditions (aortic atherosclerosis, coronary artery atherosclerosis, impaired glucose tolerance, dyslipidemia), drugs for the treatment of concomitant diseases (enalapril, lisinopril, perindopril, losartan, telmisartan, valsartan, metoprolol, bisoprolol, atorvastatin, rosuvovtatin, hypothyazide, indapamide, torasemide), drugs for the treatment of rheumatic diseases (sulfasalazine, methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, adalimumab, golimumab, certolizumab – pegol, netakimab, secukinumab, upadacitinib).

Таблица 1

Связь уровня липопротеидов низкой плотности с риском развития новой коронавирусной инфекции

Table 1

The relationship of low-density lipoproteins (mmol/L) levels with the risk of developing a new coronavirus infection

Категория	Липопротеиды низкой плотности (ммоль/л)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Пациенты, не болевшие НКИ	3	2 – 3	115	0,048*
Пациенты, болевшие НКИ	2	2 – 3	27	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); НКИ – новая коронавирусная инфекция
Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$), НКИ – new coronavirus infection

Таблица 2

Риск развития новой коронавирусной инфекции в зависимости от приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Table 2

The risk of developing a new coronavirus infection depending on the intake of ace inhibitors

Категория	ПЦП SARS-CoV-2		p
	Пациенты, не болевшие НКИ, n (%)	Пациенты, болевшие НКИ, n (%)	
Пациенты, не принимающие эналаприл	111 (96,5)	22 (81,5)	0,013*
Пациенты, принимающие эналаприл	4 (3,5)	5 (18,5)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); НКИ – новая коронавирусная инфекция
Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$); НКИ – new coronavirus infection

Таблица 3

Анализ взаимосвязи между применением секукинаума и риском развития новой коронавирусной инфекции

Table 3

Analysis of the relationship between the use of secukinumab and the risk of developing a new coronavirus

Категория	ПЦП SARS-CoV-2		p
	Пациенты, не болевшие НКИ, n (%)	Пациенты, болевшие НКИ, n (%)	
Пациенты, не принимающие секукинаум	101 (87,8)	19 (70,4)	0,024*
Пациенты, принимающие секукинаум	14 (12,2)	8 (29,6)	

Примечание: * – Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); НКИ – новая коронавирусная инфекция
Note: * – Differences are statistically significant ($p < 0.05$); НКИ – new coronavirus infection

ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Казалось бы, что данные заболевания, наоборот, должны приводить к увеличению индексов активности, однако дальнейший анализ показал, что, во-первых, прием таких препаратов, как β -блокаторов (бисопролол) (рис. 4), иАПФ (эналаприл) (рис. 5), способствует снижению активности у пациентов из группы спондилоартритов.

Во-вторых, у пациентов с СКВ с наличием в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, наоборот, отмечались более высокие значения индексов активности (вероятнее всего, как проявление недостаточного контроля факторов риска развития ОНМК) (табл. 10).

Обсуждение. Одним из важных наблюдений нашего исследования было выявление

Таблица 4

Риск развития новой коронавирусной инфекции в зависимости от приема сартанов

Table 4

The risk of developing a new coronavirus infection depending on the intake of sartans

Категория	ПЦП SARS-CoV-2		p
	Пациенты, не болевшие НКИ, n (%)	Пациенты, болевшие НКИ, n (%)	
Пациенты, не принимающие лозартан	68 (97,1)	17 (81,0)	0,024*
Пациенты, принимающие лозартан	2 (2,9)	4 (19,0)	

Примечание: * – Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); НКИ – новая коронавирусная инфекция
 Note: * – Differences are statistically significant ($p < 0.05$); НКИ – new coronavirus infection

Таблица 5

Анализ взаимосвязи между применением тоцилизумаба и риском развития новой коронавирусной инфекции

Table 5

Analysis of the relationship between the use of tocilizumab and the risk of developing a new coronavirus infection

Категория	ПЦП SARS-CoV-2		p
	Пациенты, не болевшие НКИ, n (%)	Пациенты, болевшие НКИ, n (%)	
Пациенты, не принимающие тоцилизумаб	69 (98,6)	18 (85,7)	0,037*
Пациенты, принимающие тоцилизумаб	1 (1,4)	3 (14,3)	

Примечание: * – Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); НКИ – новая коронавирусная инфекция
 Note: * – Differences are statistically significant ($p < 0.05$); НКИ – new coronavirus infection

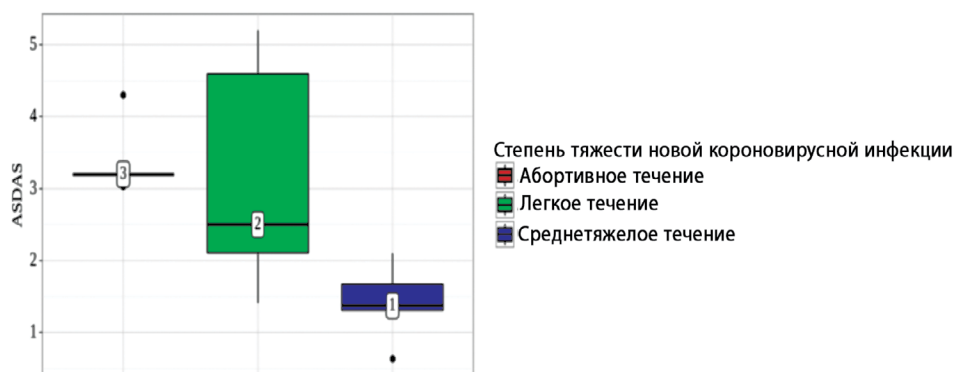


Рис. 1. Влияние активности ревматического заболевания на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции

Fig. 1. The effect of rheumatic disease activity on the severity of the course of a new coronavirus infection

факторов, влияющих на риск развития и тяжесть течения НКИ у исследуемой группы пациентов.

Общим связующим звеном всех вышеперечисленных факторов является воспаление и влияние этих факторов на выраженность воспаления.

Одним из интегральных факторов, влияющих на риск заражения и тяжелого течения НКИ, является активность заболевания. Активность РЗ – клиническое отражение выраженности воспалительного процесса. Воспаление, несомненно, является защитно-приспособительным механизмом при острых процессах. В то же время при

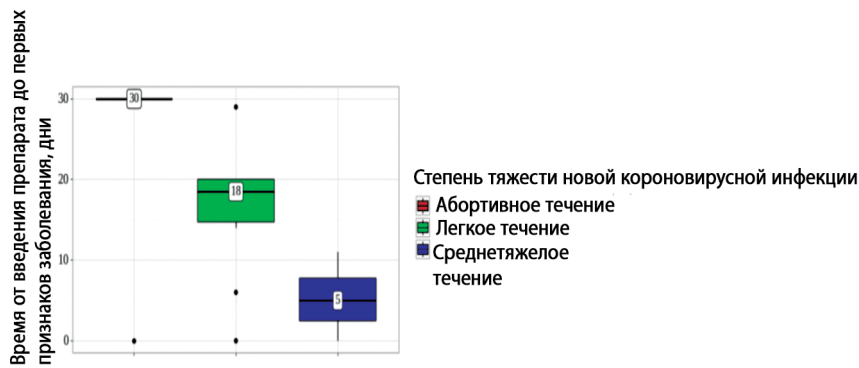


Рис. 2. Влияние длительности периода от даты введения иммуносупрессивного препарата до появления симптомов новой коронавирусной инфекции
Fig. 2. The effect of the duration of the period from the date of administration of the immunosuppressive drug to the appearance of symptoms of a new coronavirus infection

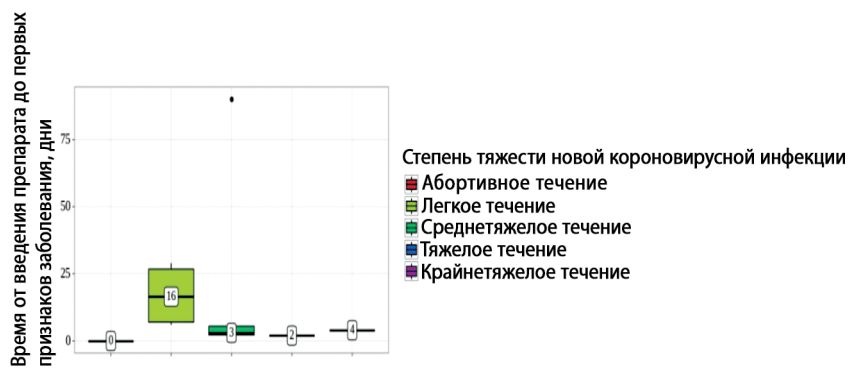


Рис. 3. Влияние длительности периода от даты введения иммуносупрессивного препарата до появления симптомов новой коронавирусной инфекции
Fig. 3. The effect of the duration of the period from the date of administration of the immunosuppressive drug to the appearance of symptoms of a new coronavirus infection

Таблица 6

Анализ активности ревматического заболевания в зависимости от наличия гипертонической болезни (ГБ)

Table 6

Analysis of the activity of rheumatic disease depending on the presence of hypertension

Показатель	Категория	Гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ASDAS (баллы)	Пациенты без ГБ	3	2 – 4	112	0,030*
	Пациенты с ГБ	2	1 – 2	9	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Note: * – differences are statistically significant (p < 0.05)

Таблица 7

Анализ активности ревматического заболевания в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

Table 7

Analysis of the activity of rheumatic disease depending on the presence of coronary heart disease

Показатель	Категория	Ишемическая болезнь сердца (ИБС)			p
		M ± SD	95 % ДИ	n	
BASDAI (баллы)	Пациенты без ИБС	4 ± 2	4 – 5	100	0,041*
	Пациенты с ИБС	3 ± 2	2 – 4	20	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Note: * – differences are statistically significant (p<0.05)

Таблица 8

Анализ активности ревматического заболевания в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности

Table 8

Analysis of the activity of rheumatic disease depending on the presence of chronic heart failure

Показатель	Категория	Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ASDAS (баллы)	Пациенты без ХСН	3	2 – 4	97	0,013*
	Пациенты с ХСН	2	1 – 3	24	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$)

Таблица 9

Анализ активности ревматического заболевания в зависимости от наличия дислипидемии

Table 9

Analysis of the activity of rheumatic disease depending on the presence of dyslipidemia

Показатель	Категория	Дислипидемия			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ASDAS (баллы)	Пациенты без дислипидемии	3	2 – 4	88	0,020*
	Пациенты с дислипидемией	2	1 – 3	33	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$)

Таблица 10

Анализ активности ревматического заболевания в зависимости от наличия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе

Table 10

Analysis of the activity of rheumatic disease depending on the presence of an acute cerebral circulatory disorder in the anamnesis

Показатель	Категория	ОНМК в анамнезе			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
SELENA-SLEDAI	Пациенты без ОНМК в анамнезе	4	2 – 6	11	0,037*
	Пациенты с ОНМК в анамнезе	20	15 – 25	2	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$)

хронических процессах воспаление из защитной реакции переходит в патологический процесс.

Поскольку в основе РЗ лежит хронический воспалительный процесс, а клиническим эквивалентом выраженности воспалительной реакции у данной категории пациентов является активность РЗ, то, соответственно, чем ниже активность РЗ, тем менее выражен воспалительный процесс. Исходя из этой концепции, остальные факторы нами оценивались с точки зрения влияния на активность заболевания.

Повышение уровня холестерина ЛПНП – основной фактор риска, связанный с образованием атеросклеротической бляшки и развитием атеросклероза [8].

Окисленные ЛПНП активируют на поверхности макрофагов нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации – подобный рецептор семейства пирин-доменсодержащих белков (NLRP3) с последующей сборкой инфламмосомы [9], что впоследствии запускает каспазу-1 и связанную с этим продукцию интерлейкина (IL)-1 β

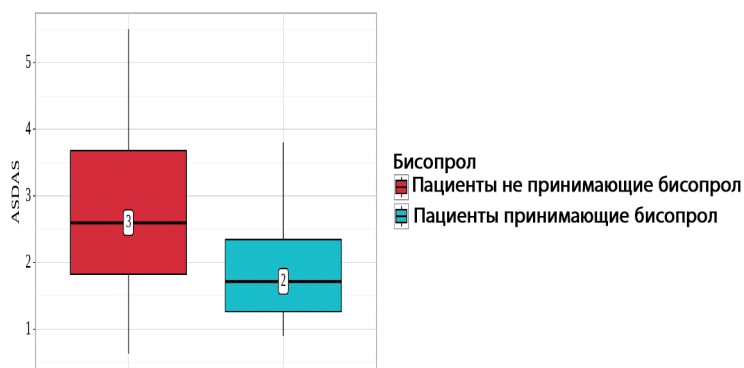


Рис. 4. Влияние приема бисопролола на активность ревматического заболевания
Fig. 1. The effect of taking bisoprolol on the activity of rheumatic disease

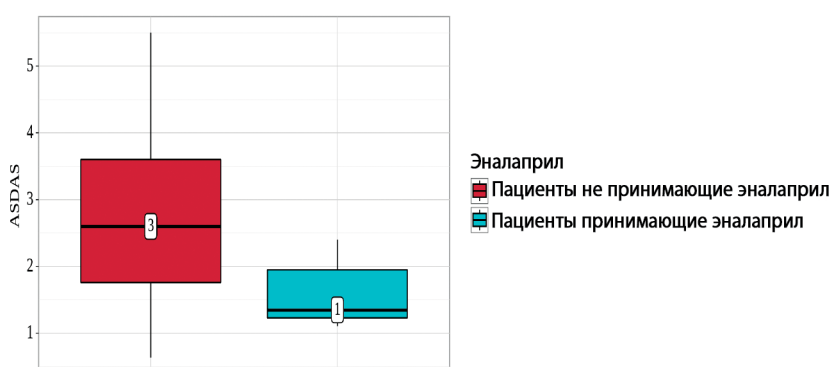


Рис. 5. Влияние приема эналаприла на активность ревматического заболевания
Fig. 1. The effect of taking enalapril on the activity of rheumatic disease

и IL-18 [10]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано, что модифицированные ЛПНП способны увеличивать экспрессию на поверхности иммунокомпетентных клеток Толл-подобные рецепторы (TLR)4 без влияния на TLR2. В связи с чем авторами высказывается предположение, что недоокисленные ЛПНП могут действовать как лиганд для TLR4 и активировать фактор транскрипции (NF-κB) [11].

Таким образом, повышенный уровень ЛПНП является важным фактором в поддержании системного воспаления и, следовательно, высокой активности заболевания.

Отдельного внимания заслуживает обсуждение влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в поддержании системного воспалительного процесса и возможности снижения уровня воспалительной реакции с помощью препаратов, направленных на блокирование различных звеньев этой системы.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны являются одними из самых назначаемых препаратов в мире. В ряде исследований показано, что ангиотензин II стимулирует провоспалительные реакции через активацию ангиотензиновых 1 рецепторов на

поверхности макрофагов [12]. В конечном итоге ангиотензин II способствует увеличению продукции макрофагами таких цитокинов, как трансформирующий фактор роста – β (TGF-β), IL-1, интерферонов (IFN) и TNF-α, тем самым способствуя дифференцировке и поляризации моноцитов в провоспалительный фенотип [13, 12, 14]. Кроме того, ангиотензин II способствует пролиферации Т-клеток-хелперов (Th) 1 и Th17 за счет стимуляции продукции интерферона гамма (IFN-γ) и IL-17 и снижения продукции IL-4 [15, 16].

В нескольких исследованиях был сделан вывод, что иАПФ полезны для предотвращения почечной недостаточности, протеинурии и ослабления воспалительной реакции при аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Однако это лечение улучшило исход лишь некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как РА, рассеянный склероз (РС) и системная красная волчанка, за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов. Такие цитокины, как IL-12 и TNF-α, значительно снижаются в моделях аутоиммунных заболеваний, получающих иАПФ, а прием сартанов, кроме того, приводил к снижению выработки аутоантител,

экспрессии цитокинов и активации иммунных клеток.

Лечение иАПФ также снижало активацию генов NF- κ B, тем самым предотвращая воспалительную стимуляцию эндотелия сосудов, связанную с атеросклерозом [17].

Риск развития НКИ повышался у пациентов со СПА при использовании секукиумаба, в то время как для пациентов с РА существенное значение оказывало применение тоцилизумаба. Во-первых, такое различие объясняется тем, что при СПА, как правило, блокаторы IL-6 не используют, также не используют блокаторы IL-17 при аутоиммунных заболеваниях (РА, СКВ). Во-вторых, НКИ является вирусным заболеванием и данную особенность можно рассматривать с точки зрения влияния этих препаратов на механизмы интерферогенеза [18].

Таким образом, мы можем сделать вывод, что не только сопутствующее заболевание оказывало влияние на течение РЗ, но также и прием лекарственных препаратов, используемых для их лечения.

Еще более интересным фактом является то обстоятельство, что не все анализируемые иАПФ β -блокаторы оказывали столь положительное влияние на активность РЗ. Более того, ни один из анализируемых препаратов из группы статинов (аторвастатин, розувастатин) или сартанов (валсартан, телмисартан, лозартан) не оказывал существенного значения на активность РЗ. Полученные данные в очередной

раз доказывают, что только комплексная терапия пациентов способна привести к достижению поставленных целей лечения, а также, что даже препараты одной группы из-за особенностей химического строения могут иметь различные механизмы действия и связанные с этим различные по выраженности побочные эффекты.

Заключение. В нашем исследовании продемонстрировано, что риск развития НКИ ассоциирован с более низким уровнем ЛПНП, индексом активности DAPSA, приемом эналаприла, лозартана, применением секукиумаба, тоцилизумаба. Активность АС по индексу ASDAS (менее 2 баллов), РА по индексу DAS28 (менее 3 баллов), а также длительность интервала между датой введения иммуносупрессивных препаратов и появлением первых симптомов НКИ (менее 6 дней) сопровождалась более тяжелым течением НКИ. Лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний является дополнительным фактором, способствующим снижению активности РЗ. Прием таких препаратов, как эналаприл, лизиноприл, биспролол и верошпирон у пациентов с низкой активностью ИВРЗ в первую неделю заболевания сопряжен с повышенным риском более тяжелого течения НКИ. На основе полученных данных планируется провести разработку алгоритмов по ведению пациентов с РЗ в период пандемии НКИ, а также адаптировать данные алгоритмы при других схожих вирусных инфекциях.

Сведения об авторах:

Вахлевский Виталий Васильевич – кандидат медицинских наук, начальник терапевтического отделения клиники кафедры факультетской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID: 0000-0001-5699-2414; e-mail: vahlewsky@yandex.ru

Тыренко Вадим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры факультетской терапии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID: 0000-0002-0470-1109; e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

Information about the authors:

Vitaliy V. Vakhlevskiy – Cand. of Sci. (Med.), Adjunct of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev str., 6, litera Zh; ORCID: 0000-0001-5699-2414; vahlewsky@yandex.ru

Vadim V. Tyrenko – Dr of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after S. P. Botkin, Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev str., 6, litera Zh; ORCID: 0000-0002-0470-1109; e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования – В.В. Вахлевский, В.В. Тыренко, сбор данных – В.В. Вахлевский, В.В. Тыренко, статистическая обработка полученного материала – В.В. Вахлевский, В.В. Тыренко; подготовка рукописи – В.В. Вахлевский, В.В. Тыренко.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: VVV, TVV contribution to the concept and plan of the study. VVV, TVV contribution to data collection. VVV, TVV contribution to data analysis and conclusions. VVV, TVV contribution to the preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование: исследование проведено без дополнительного финансирования.

Funding: the study was carried out without additional funding.

Поступила/Received: 20.04.2024

Принята к печати/Accepted: 15.05.2024

Опубликована/Published: 30.06.2024

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Velavan T. P., Meyer C. G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*, 2020, Vol. 25, No. 3, pp. 278–280. doi: 10.1111/tmi.13383. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32052514; PMCID: PMC7169770.
2. Gianfrancesco M., Hyrich K. L., Al-Adely S., Carmona L., Danila M.I., Gossec L., Izadi Z., Jacobsohn L., Katz P., Lawson-Tovey S., Mateus E.F., Rush S., Schmajuk G., Simard J., Strangfeld A., Trupin L., Wysham K.D., Bhana S., Costello W., Grainger R., Hausmann J.S., Liew J.W., Sirotych E., Sufka P., Wallace Z.S., Yazdany J., Machado P.M., Robinson P.C. 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. *Ann Rheum Dis*. 2020, Vol. 79, No. 7, pp 859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29. PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648.
3. Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Response to ‘Correspondence on ‘Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis’ by Shi et al. *Ann Rheum Dis*, 2023, Vol. 82, No. 2, e29 P. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219394. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33172858.
4. Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2021, Vol. 80, No. 3, pp. 384–391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946. Epub 2020 13. PMID: 33051220.
5. D’Silva K. M., Serling-Boyd N., Wallwork R., Hsu T., Fu X., Gravallese E. M., Choi H. K., Sparks J. A., Wallace Z. S. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US ‘hot spot’. *Ann Rheum Dis*, 2020, Vol. 79, No. 9, 1156–1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888. Epub 2020 May 26. PMID: 32457048; PMCID: PMC7456555.
6. Murtas R., Andreano A., Gervasi F., Guido D., Consolazio D., Tunesi S., Andreoni L., Greco M.T., Gattoni M.E., Sandrini M., Riussi A., Russo A.G. Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Auto Immun Highlights*. 2020, Vol. 11, No. 1, 15 P. doi: 10.1186/s13317-020-00141-1. PMID: 33023649; PMCID: PMC7537783.
7. Sparks J. A., Wallace Z. S., Seet A. M., Gianfrancesco M. A., Izadi Z., Hyrich K. L., Strangfeld A., Gossec L., Carmona L., Mateus E.F., Lawson-Tovey S., Trupin L., Rush S., Katz P., Schmajuk G., Jacobsohn L., Wise L., Gilbert E. L., Duarte-García A., Valenzuela-Almada M. O., Pons-Estel G. J., Isnardi C. A., Berbotto G. A., Hsu T. Y., D’Silva K. M., Patel N. J., Kearsley-Fleet L., Schäfer M., Ribeiro S. L. E., Al Emadi S., Tidblad L., Scirè C. A., Raffener B., Thomas T., Flipo R. M., Avouac J., Seror R., Bernardes M., Cunha M. M., Hasseli R., Schulze-Koops H., Müller-Ladner U., Specker C., Souza V. A., Mota L. M. H. D., Gomides A. P. M., Dieudé P., Nikiphorou E., Kronzer V. L., Singh N., Ugarte-Gil M. F., Wallace B., Akpabio A., Thomas R., Bhana S., Costello W., Grainger R., Hausmann J. S., Liew J. W., Sirotych E., Sufka P., Robinson P. C., Machado P. M., Yazdany J. 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. *Ann Rheum Dis*. 2021; Vol. 80, No. 9, pp. 1137–1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418. Epub 2021 May 28. PMID: 34049860; PMCID: PMC8172266.
8. Ference B. A., Ginsberg H. N., Graham I., Ray K. K., Packard C. J., Bruckert E., Hegele R. A., Krauss R. M., Raal F. J., Schunkert H., Watts G. F., Borén J., Fazio S., Horton J. D., Masana L., Nicholls S. J., Nordestgaard B. G., van de Sluis B., Taskinen M. R., Tokgözoğlu L., Landmesser U., Laufs U., Wiklund O., Stock J. K., Chapman M. J., Catapano A. L. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017, Vol. 38, No. 32, pp. 2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. PMID: 28444290; PMCID: PMC5837225.
9. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol*, 2009, 27, 165–197. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620. PMID: 19302038; PMCID: PMC2734407.
10. Cassel S. L., Joly S., Sutterwala F. S. The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals. *Semin Immunol*. 2009, Vol. 21, No. 4, pp. 194–198. doi: 10.1016/j.smim.2009.05.002. Epub 2009 Jun 5. PMID: 19501527; PMCID: PMC2758520.
11. Xu X. H., Shah P. K., Faure E., Equils O., Thomas L., Fishbein M. C., Luthringer D., Xu X. P., Rajavashisth T. B., Yano J., Kaul S., Arditi M. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation*. 2001, Vol. 104, No. 25, pp. 3103–3108. doi: 10.1161/hc5001.100631. PMID: 11748108.
12. Bernstein K. E., Khan Z., Giani J. F., Cao D. Y., Bernstein E. A., Shen X. Z. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol*, 2018, Vol. 14, No. 5, pp. 325–336. doi: 10.1038/nrneph.2018.15. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29578208; PMCID: PMC6192041.

13. Bernstein K. E., Ong F. S., Blackwell W. L., Shah K. H., Giani J. F., Gonzalez-Villalobos R. A., Shen X. Z., Fuchs S., Touyz R. M. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev.* 2012; 65(1): 1–46. doi: 10.1124/pr.112.006809. Erratum in: *Pharmacol Rev.* 2013, Vol. 65, No. 1, 544 P. PMID: 23257181; PMCID: PMC3565918.
14. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M., Esteban V., Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003, Vol. 35, No. 6, pp. 881–900. doi: 10.1016/s1357-2725(02)00271-6. PMID: 12676174.
15. Benigni A., Cassis P., Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010, Vol. 7, No. 2, pp. 247–257. doi: 10.1002/emmm.201000080. PMID: 20597104; PMCID: PMC3377325.
16. Chang Y., Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2015, Vol. 179, No. 2, pp. 137–145. doi: 10.1111/cei.12467. PMID: 25302847; PMCID: PMC4298392.
17. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020, Vol. 8, No. 4, pp. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020; PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.
18. Вахлевский В. В., Тыренко В. В., Свинцицкая И. С. Гиперинтерферонемия при ревматических заболеваниях как фактор защиты против вирусных инфекций. *Русский медицинский журнал.* 2022. № 6. С. 36–41 [Vahlevsky V. V., Tyrenko V. V., Sventsitskaya I. S. Hyperinterferonemia in rheumatic diseases as a factor of protection against viral infections. *Russian Medical Journal*, 2022, No. 6, pp. 36–41 (In Russ.)].