

# Особенности течения и исходов COVID-19 у больных аксиальным спондилоартритом

Ш. Эрдеc

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

## Контакты:

Шандор,  
123456\_57@mail.ru  
Contacts: Shandor Erdes,  
123456\_57@mail.ru

Поступила 13.04.2022

Принята 23.05.2022

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19, coronavirus disease 2019) является особенно сложной не только для врачей, но и для пациентов с воспалительными заболеваниями, включая спондилоартриты. За последние два года проведено большое число исследований, посвященных изучению влияния COVID-19 на пациентов с ревматическими заболеваниями, однако выводы из них не всегда однозначны. Учитывая растущее число случаев заражения COVID-19 во всем мире, существует необходимость оценки влияния отдельных заболеваний на его исходы. Результаты изучения COVID-19 при спондилоартритах ограничиваются единичными сообщениями о случаях заболевания. Более того, литература, посвященная исходам COVID-19 исключительно у пациентов с аксиальным спондилоартритом, до недавнего времени практически отсутствовала. Однако за последние несколько месяцев опубликовано два больших исследования, в общей сложности проанализировавших исходы заражения инфекцией SARS-CoV-2 более 14000 больных спондилоартритами. В статье обсуждаются результаты этих исследований, авторы которых пришли к выводу, что аксиальный спондилоартрит и проводимая при этом заболевании терапия не повышают риск заражения и не утяжеляют исходы COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, аксиальный спондилоартрит, исходы

**Для цитирования:** Эрдеc Ш. Особенности течения и исходов COVID-19 у больных аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):267–270.

## FEATURES OF THE COURSE AND OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Shandor F. Erdes

The 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19) is particularly challenging not only for doctors, but also for patients with inflammatory diseases, including spondyloarthritis. Although a large number of studies have been conducted over the past 2 years on the effect of COVID-19 on patients with rheumatic diseases, however, the conclusions from them are not always unambiguous. Given the growing number of cases of COVID-19 infection worldwide, there is a need to study the impact of individual diseases on its outcomes. The results of the study of COVID-19 in spondyloarthritis are limited to isolated reports of cases of the disease. Moreover, there is practically no literature devoted to the outcomes of COVID-19 exclusively in patients with axial spondyloarthritis. However, over the past few months, two large studies have been published, in total, analyzing the outcomes of infection with SARS-CoV-2 in more than 14,000 patients with spondyloarthritis. The article discusses the results of these studies, the result of which is the conclusion that the presented data should convince both patients and doctors that axial spondyloarthritis and the therapy carried out for its treatment does not increase the risk of infection and does not aggravate the outcomes of COVID-19.

**Key words:** COVID-19, axial spondyloarthritis, outcomes

**For citation:** Erdes SF. Features of the course and outcomes of COVID-19 in patients with axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):267–270 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-267-270

С момента распространения коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) вопрос о том, есть ли у пациентов с ревматическими заболеваниями дополнительный риск возникновения COVID-19, и о связанном с ним летальном исходе вызывает беспокойство у многих ревматологов.

Первые 15 месяцев пандемии показали, что основными факторами плохих клинических исходов COVID-19 являются пожилой возраст, мужской пол и сердечно-сосудистые нарушения, а также другие сопутствующие заболевания, включая ревматические [1]. Это мнение практически не изменилось и в дальнейшем. Так, в последнем метаанализе показано, что распространенность COVID-19, а также связанная с ним потребность в госпитализации и смертность у пациентов с ревматическими заболеваниями остаются на высоком уровне, хотя подчеркиваются статистически значимые региональные различия [2].

В то же время недавно на основе анализа отечественного регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзора соответствующей литературы было отмечено, что «В целом полученные данные не дают окончательного ответа на вопрос о взаимоотношениях между инфекцией SARS-CoV-2, развитием COVID-19, течением и исходами ИВРЗ» [3].

Однако особенностью как вышеперечисленных, так и большинства других исследований, изучающих вопросы взаимоотношения COVID-19 с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), является большая гетерогенность включенных нозологий [4–7].

Естественно, что пандемия создает значительные проблемы и вызывает опасения у пациентов с ИВРЗ, поскольку их измененная иммунная система и разнообразная иммуномодулирующая терапия теоретически могут увеличить риск или тяжесть инфекции.

По мере роста числа случаев заражения COVID-19 во всем мире расширяются и возможности изучения влияния отдельных заболеваний на исходы COVID-19 и наоборот. Причем на моноэтиологических группах проще изучать влияние ИВРЗ на исходы данного вирусного заболевания, роль различных лекарственных средств и терапевтических тактик в данном процессе.

Одним из таких заболеваний является аксиальный спондилоартрит (аксСПА). Данные по исходам COVID-19 при аксСПА до последнего времени ограничивались в основном сообщениями об единичных случаях заболевания после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [8–10], а литература, посвященная COVID-19 исключительно у пациентов с аксСПА, до последнего времени практически отсутствовала, кроме единичных писем в редакцию [11].

Однако буквально за первые месяцы 2022 года появились две обширные статьи [12, 13], анализирующие взаимоотношение аксСПА с COVID-19.

Первая из них [12] опубликована в феврале 2022 г. и подготовлена в основном учеными из США. Методологически исследование являлось интернет-опросом. Опросник распространили среди примерно 40 000 больных, зарегистрированных в Ассоциации спондилита Америки (SAA, Spondylitis Association of America), которым диагноз устанавливали клиницисты. Дополнительный опрос проводился на основе списков, предоставленных Международной федерацией аксСПА (ASIF, Axial Spondyloarthritis International Federation). На вопросы опросника ответили 4723 больных спондилоартритом (СПА) и 450 живущих с ними совместно лиц. 3289 пациентов предоставили данные в динамике. Среди ответивших 63% были женского пола, а средний возраст респондентов составил 54 года. 83,5% больных имели анкилозирующий спондилит (АС), 7,0% — нерентгенологический аксСПА, остальные — псориазический артрит, артрит при воспалительных заболеваниях кишечника или недифференцированный СПА. COVID-19 имелся у 19,6% больных, еще 384 считали себя инфицированными SARS-CoV-2, однако ПЦР-тест был положительным только у 295 из них. Отношение частоты случаев (IRR, incident rate ratio) COVID-19 при СПА рассчитывали исходя из количества месяцев воздействия на пациента и сравнивали со всем населением США с поправкой на возраст и пол. В результате IRR для больных СПА составило 1,16 (диапазон 1,00–1,36;  $p=0,06$ ), т. е. COVID-19 среди них встречался несколько чаще, чем в общей популяции. Этот же показатель для проживающих совместно

с больными лиц составил 1,14 ( $p=0,81$ ). Как предположили авторы публикации, такое небольшое увеличение заболеваемости COVID-19 у больных СПА может быть вызвано рядом факторов, таких как большая вероятность пройти тестирование на COVID-19 у данной категории населения или повышенная восприимчивость из-за лекарственной терапии. Нельзя исключить также систематическую ошибку, связанную с большей вероятностью заполнения опросника пациентами, имеющими COVID-19. Лекарства, которые использовались во время последнего обследования, представлены в сводной таблице 1 вместе с частотой и тяжестью COVID-19 у опрошенных больных.

Значения BASDAI были выше во всех группах, получавших лекарства, по сравнению с группой, в которой фармакотерапия не проводилась. Причем активность по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) была максимальной в группе принимавших глюкокортикоиды или ингибиторы янус-киназ, а наименьшей — при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ).

Представленные в статье результаты позволили сделать заключение, что ни один из методов лечения, по-видимому, не влияет на вероятность развития COVID-19 или субъективную оценку его тяжести. Правда, вероятность развития COVID-19 на фоне лечения СПА ингибиторами янус-киназ возрастает практически в 2 раза, а на фоне лечения сульфасалазином — в 1,5 раза, но эти различия не достигали статистической значимости. В то же время некоторые классы лекарств, такие как противомаларийные препараты и ингибиторы янус-киназ, редко использовались респондентами, поэтому полученный результат может быть искажен ограниченным размером выборки. Следует отметить, что Глобальный ревматологический альянс (Global Rheumatology Alliance) [14] и раньше сообщал о том, что применение сульфасалазина связано с повышенным риском смерти от COVID-19, сопоставимым с риском, ассоциированным с применением ритуксимаба. Однако эти данные не нашли своего подтверждения в исследованной группе больных СПА.

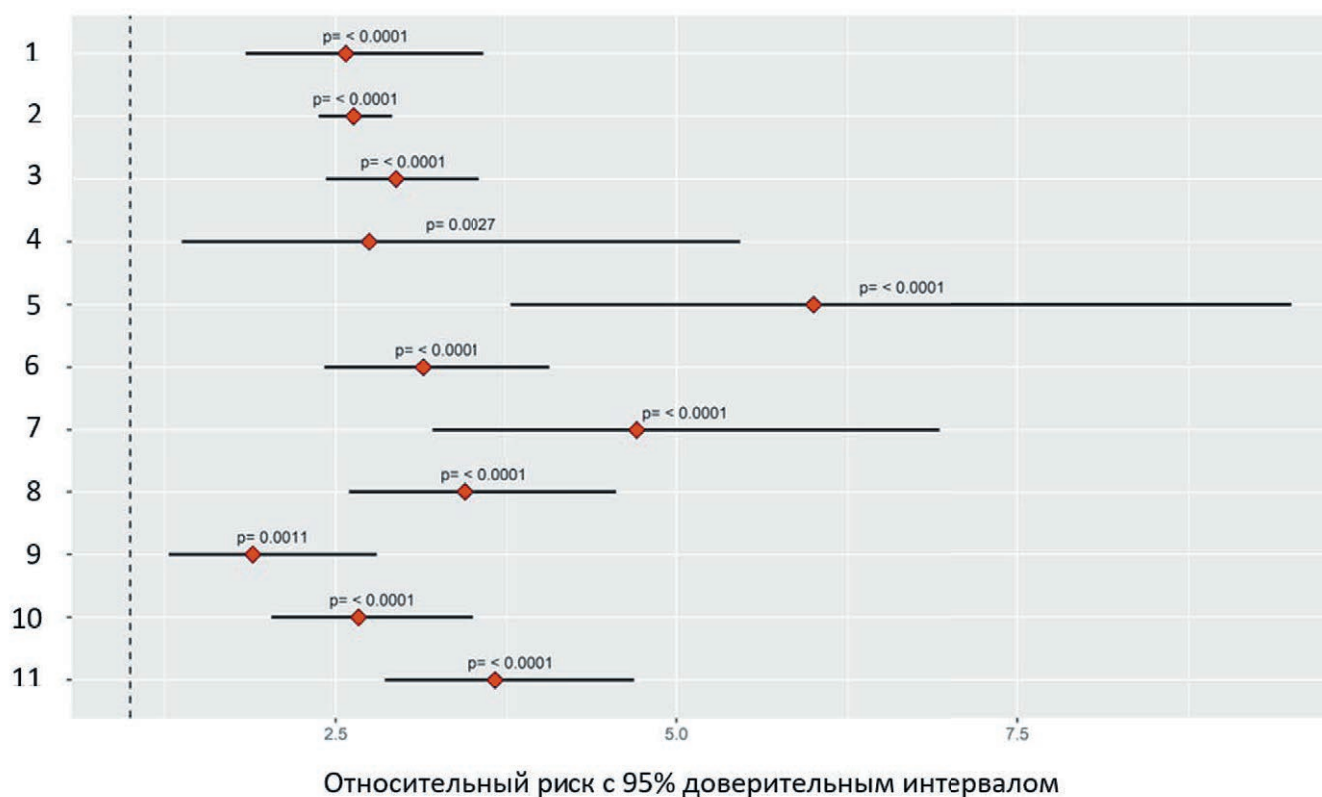
По материалам данной работы было сделано заключение, что *пациенты со СПА не подвергаются статистически значимо повышенному риску заражения COVID-19, и лечение СПА этот риск существенно не увеличивает.*

Однако представленное заключение, наверное, все же не столь однозначно. После проведенного дополнительного статистического анализа опубликованных в анализируемой

**Таблица 1.** Связь лекарственной терапии с числом больных СПА, имевших COVID-19, и его тяжестью

Лечение	Число больных	BASDAI, M	Число случаев COVID-19	RR <sup>†</sup>	Тяжесть COVID-19 <sup>##</sup> , M
Без медикаментов	328	4,08	14	1,00	4,14
Сульфасалазин	454	4,61	31	1,53	4,45
Антималарийные	152	5,33	5	0,74	5,40
Метотрексат	568	5,26	31	1,17	5,19
иФНО- $\alpha$	2276	4,35	135	1,26	4,75
иИЛ17	449	5,26	27	1,25	4,44
Кортикостероиды	362	5,92	12	0,73	5,18
Ингибиторы янус-киназ	71	5,70	6	1,89	6,20
НПВП	2525	4,84	155	1,37	4,72

**Примечание:** BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; RR – отношение рисков (risk ratio); <sup>†</sup> – RR рассчитывается по отношению к пациентам без лечения; <sup>##</sup> – средняя оценка тяжести COVID-19 больным по числовой рейтинговой шкале от 1 (минимальная) до 10 (максимально тяжелая); иФНО- $\alpha$  – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; иИЛ17 – ингибиторы интерлейкина 17; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты



**Рис. 1.** Относительный риск исходов COVID-19 у больных аксСПА, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) до заражения SARS-CoV-2 по сравнению с больными, не получавшими такое лечение: 1 – смертность; 2 – госпитализация; 3 – острая почечная патология; 4 – почечная заместительная терапия; 5 – острый респираторный дистресс синдром; 6 – реанимационные мероприятия; 7 – механическая вентиляция; 8 – тяжелый COVID-19 (смерть + вентиляция); 9 – инсульт; 10 – венозная эмболия и тромбоз; 11 – вторичный сепсис

статье данных оказалось, что коэффициент ранговой корреляции Спирмена между BASDAI и тяжестью COVID-19 составляет 0,71 ( $p < 0,05$ ) с вероятностью развития инфекции  $RR = -0,23$  ( $p > 0,05$ ), на фоне отрицательной, но статистически не значимой корреляции ( $r = -0,61$ ) с числом случаев. Такой результат наводит на мысль, что либо тяжесть предшествовавшего опросу COVID-19 влияет на последующую активность СПА, либо пациенты с более тяжелым течением СПА хуже переносят COVID-19.

Вторая публикация по данной теме [13] основывается на анализе данных многоцентровой исследовательской интернет-сети TriNetX, которая аккумулирует электронную информацию из нескольких центров по всей территории США. Для анализа были отобраны 9766 пациентов с аксСПА, включая больных АС ( $n = 924$ ) и нерентгенологическим СПА ( $n = 8842$ ), у которых развился COVID-19 с 20 января 2020 г. по 30 апреля 2021 г. Для сравнения была отобрана группа больных COVID-19 без аксСПА или других форм воспалительных артритов. Контрольная группа, использованная для парного сравнения, не отличалась от основной по численности, демографическим параметрам и показателям коморбидности.

Результаты анализа показали, что по сравнению с контрольной группой пациенты с аксСПА имели более низкий относительный риск (ОР) смертности (ОР=0,71; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,60–0,84;  $p < 0,0001$ ), частоту тяжелых форм COVID-19 (ОР=0,79; 95% ДИ: 0,69–0,91;  $p = 0,0007$ ), госпитализаций (ОР=0,87;

95% ДИ: 0,83–0,92;  $p < 0,0001$ ) и острых почечных поражений (ОР=0,90; 95% ДИ: 0,82–0,997;  $p = 0,044$ ). Только риск венозных тромбозов был несколько выше у пациентов с аксСПА (ОР=1,22; 95% ДИ: 1,04–1,43;  $p = 0,016$ ). При сравнении этих показателей у больных АС и нерентгенологическим СПА отмечалось различие только по числу госпитализаций (ОР для АС – 1,457; 95% ДИ: 1,03–2,06;  $p = 0,0318$ ).

Также было показано, что у мужчин были худшие результаты, чем у женщин, по большинству анализируемых исходов COVID-19 (смертность, госпитализация, острая почечная патология, почечная заместительная терапия, острый респираторный дистресс-синдром, реанимационные мероприятия, механическая вентиляция и вторичный сепсис), а чернокожие больные имели худшие результаты по всем параметрам, за исключением смертности и потребности в почечной заместительной терапии, по сравнению с белыми пациентами.

Кроме того, при анализе влияния использования иФНО- $\alpha$  как минимум в течение 1 года до заражения SARS-CoV-2 оказалось, что данный вид терапии практически никак не влиял на исходы COVID-19, в то время как использование нестероидных противовоспалительных препаратов (в течение 3 и более месяцев до заражения) ухудшало все анализируемые показатели (рис. 1).

Соответственно, было сделано заключение о том, что пациенты с аксСПА подвержены более низкому риску смертности, заболеваемости, госпитализации, развитию

острой почечной патологии или тяжелой формы COVID-19 (совокупность смертности и искусственной вентиляции легких), чем общая популяция со сходными демографическими показателями и коморбидностью. Не было различий по частоте заместительной почечной терапии, интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких, цереброваскулярного инфаркта или вторичного сепсиса.

Таким образом, опубликованные последние данные по исходам COVID-19 у больных аксСПА, полученные на основании анализа больших клинических баз, показывают, что они более благополучны, чем в сравнимой по возрасту и коморбидности общей популяции. Дискутируемая роль разных методов лечения вновь подтвердила, что терапия иФНО- $\alpha$  не увеличивает риск [4, 15] утяжеления исходов COVID-19. В то же время, по представленным выше данным, отношение к НПВП, вероятно, должно быть более настороженным, ведь ранее эти препараты рассматривались практически как «COVID-19-нейтральные» [16].

Представленные данные должны убедить как пациентов, так и врачей в том, что аксСПА и терапия иФНО- $\alpha$  значительно не повышает риск заражения и не утяжеляет исходы COVID-19 за исключением риска венозных тромбозов. Вероятность худших исходов в группе аксСПА повышается среди мужчин-представителей негроидной расы и пациентов, принимающих НПВП. Полученные данные, несомненно, нуждаются в подтверждении и дальнейшем изучении в ходе проспективных исследований.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. В. Насоновой», № государственного задания 1021051503111-9.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schreiber K, Hendricks O. First data on COVID-19 morbidity and mortality in patients with rheumatic disease from South Korea. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e673-e675. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00213-7
- Wang F, Ma Y, Xu S, Liu H, Chen Y, Yang H, et al. Prevalence and risk of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):2213-2223. doi: 10.1007/s10067-022-06087-1
- Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ, Аронова ЕС, Гринднева ГИ, Кудрявцева АВ, и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666-675. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; 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;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
- Jorge A, D'Silva KM, Cohen A, Wallace ZS, McCormick N, Zhang Y, et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(2):e131-e137. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30422-7
- D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
- Nørgård BM, Zegers FD, Nielsen J, Kjeldsen J. Post COVID-19 hospitalizations in patients with chronic inflammatory diseases – A nationwide cohort study. *J Autoimmun*. 2021;125:102739. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102739
- El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Axial and peripheral spondyloarthritis triggered by SARS-CoV-2 infection: A report of two cases. *Reumatismo*. 2021;73(1):59-63. doi: 10.4081/reumatismo.2021.1374
- Saikal W, Gharib S. The first non-radiographic axial spondyloarthritis with COVID-19. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(3):628-631. doi: 10.1002/iid3.448
- Румянцева ДГ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как триггер развития симптомов анкилозирующего спондилита. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):609-612. [Rumiantseva DG, Urumova MM, Erdes SF. New coronavirus infection COVID-19 as a trigger for the development of symptoms of ankylosing spondylitis. Case report. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):609-612 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200793
- Rosenbaum JT, Hamilton H, Choi D, Weisman MH, Reveille JD, Winthrop KL. Biologics, spondylitis and COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1663-1665. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217941
- Rosenbaum JT, Weisman MH, Hamilton H, Shafer C, Aslanyan E, Howard RA, et al. The interplay between COVID-19 and spondyloarthritis or its treatment. *J Rheumatol*. 2022;49(2):225-229. doi: 10.3899/jrheum.210742
- Raiker R, Pakhchanian H, Kavachandha C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S. Axial spondyloarthritis may protect against poor outcomes in COVID-19: Propensity score matched analysis of 9766 patients from a nationwide multi-centric research network. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):721-730. doi: 10.1007/s10067-021-05979-y
- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
- Başlılar S, Pehlivan O. Evaluation of factors affecting the frequency and clinical course of COVID-19 in patients using anti-TNF-alpha agents. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67(9):1286-1292. doi: 10.1590/1806-9282.20210568
- Wong AY, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, et al.; OpenSAFELY Collaborative. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: An OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):943-951. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219517