

Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями

А.Н. Куликов, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов

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:
Белов Борис Сергеевич,
belovbor@yandex.ru
Contacts: Boris Belov,
belovbor@yandex.ru

Поступила 15.12.2023
Принята 12.01.2024

Цель исследования — изучить факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материалы и методы. В исследование были отобраны содержащие информацию о проведенной терапии по поводу COVID-19 истории болезни 464 пациентов с РЗ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 27 сентября 2021 г. по 26 апреля 2023 г.

Результаты. Возраст старше 60 лет, гипертоническая болезнь, ожирение, заболевания легких, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения или туберкулез легких в анамнезе повышают риск госпитализации больных РЗ с COVID-19 в 3–5 раз. Кроме того, при увеличении числа сопутствующих заболеваний отмечено нарастание риска госпитализации в 2–6 раз. Прием глюкокортикоидов, в том числе в дозе ≥ 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон, микофенолата мофетила и ритуксимаба приводит к нарастанию риска госпитализации в 1,5–4,5 раза, в то время как пациентам, получавшим гидроксихлорохин или ингибиторы фактора некроза опухоли α , чаще требовалось амбулаторное лечение.

Выводы. Установлено, что пожилой возраст, наличие коморбидной патологии и прием глюкокортикоидов, в том числе в дозе ≥ 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон, микофенолата мофетила и ритуксимаба являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: ревматические заболевания, COVID-19, эпидемиология, факторы риска, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, АНЦА-ассоциированные васкулиты

Для цитирования: Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):24–31.

RISK FACTORS FOR SEVERE COVID-19 IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES.

Aleksandr N. Kulikov, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov

The aim — to study risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases (RD).

Patients and methods. The study included medical histories of 464 patients with RD who were admitted at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from September 27, 2021 to April 26, 2023

Results. Age over 60 years, hypertension, obesity, lung disease, chronic kidney disease, coronary heart disease, diabetes mellitus, acute cerebrovascular accident or a history of pulmonary tuberculosis increase the risk of hospitalization in patients with RD with COVID-19 by 3–5 times. In addition, with an increase in the number of concomitant diseases, an increase in the risk of hospitalization was noted by 2–6 times. Taking glucocorticoids, including at a dose of ≥ 10 mg per day for prednisolone, mycophenolate mofetil and rituximab, leads to an increase risk of hospitalization by 1.5–4.5 times, while patients taking hydroxychloroquine or tumor necrosis factor α inhibitors was more often required outpatient treatment.

Conclusions. It has been established that older age, the presence of comorbid pathology and the use of glucocorticoids, including at a dose of ≥ 10 mg per day for prednisolone, mycophenolate mofetil and rituximab, are risk factors for severe COVID-19.

Key words: rheumatic diseases, COVID-19, epidemiology, risk factors, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, ankylosing spondylitis, ANCA-associated vasculitis

For citation: Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):24–31 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-24-31

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых методов лечения и диагностики, инфекционные заболевания по-прежнему остаются одной из главных медико-социальных проблем. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения за 2019 г., инфекции нижних дыхательных путей являются одной из ведущих причин летальных исходов (до 2,6 млн) во всем мире [1]. Указанные данные были получены до начала пандемии COVID-19, которая за три года унесла жизни не менее 20 млн человек [2].

COVID-19 характеризуется многообразием клинических вариантов и может про-

текать в легкой или бессимптомной форме, а в некоторых случаях — в тяжелой, с развитием пневмонии, полиорганной недостаточности и летального исхода.

Согласно данным метаанализа, в который вошли более 948 тысяч больных из публикаций, появившихся в период с 1 декабря 2019 г. по 31 декабря 2021 г., летальность в стационаре или в отделении интенсивной терапии (ОИТ) составила 25,9% и 37,3% соответственно [3]. В работе отечественных исследователей, проанализировавших данные пациентов, наблюдавшихся с 16 марта по 3 мая 2020 г., было показано, что летальность прогрессивно

повышается у больных, нуждающихся в неинвазивной (36,8%) или инвазивной (76,5%) вентиляции легких [4].

Уже в начале пандемии начался поиск факторов риска тяжелого течения COVID-19 для выявления наиболее уязвимых групп больных, что впоследствии было суммировано в крупном метаанализе, включавшем более 77 тысяч пациентов [5]. Установлено, что самый высокий риск госпитализации в ОИТ, прогрессирующего течения и летального исхода характерен для больных с аутоиммунными заболеваниями и патологией нервной системы. В другой работе, включавшей более 281 тысячи больных из 11 различных регионов или стран, было продемонстрировано, что сахарный диабет (СД), онкологические заболевания (ОнкЗ) и иммуносупрессивные состояния также ассоциировались с тяжелым течением коронавирусной инфекции [6].

Ревматические заболевания (РЗ) являются крайне гетерогенной группой нозологий, для которых характерны индивидуальные особенности (превалирующий пол, возраст, наличие коморбидной патологии), а также применение различных схем терапии, что диктует необходимость изучения указанных характеристик для выявления предикторов тяжелого течения COVID-19. Следует подчеркнуть, что такие исследования, выполненные на российской популяции больных РЗ, по-прежнему малочисленны [7–9]. В связи с вышеизложенным изучение вклада сопутствующих заболеваний (СЗ) и проводимой иммуносупрессивной терапии, в особенности течения COVID-19, остается значимой проблемой современной ревматологии.

Цель исследования — изучить факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы

В исследование были отобраны содержащие информацию о проведенной терапии по поводу COVID-19 истории болезни 464 пациентов с РЗ, в т. ч. 372 женщины (ж) и 92 мужчин (м), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 27 сентября 2021 г. по 26 апреля 2023 г. Возраст пациентов составил в среднем $48,58 \pm 13,94$ года, длительность заболевания — $10,47 \pm 8,72$ года. У 190 из них был ревматоидный артрит (РА; ж — 166, м — 24; возраст — $52,18 \pm 13,99$ года), у 84 — системная красная волчанка (СКВ; ж — 73, м — 11; возраст — $39,73 \pm 12,05$ года), у 73 — системная склеродермия (ССД; ж — 64, м — 9; возраст — $51,71 \pm 10,88$ года), у 64 — анкилозирующий спондилит (АС; ж — 33, м — 31;

возраст — $41,51 \pm 10,78$ года) и у 53 — ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты (АНЦА-СВ; ж — 36, м — 17; возраст — $53,94 \pm 14,26$ года).

Проанализированные истории болезни пациентов содержали сведения о коронавирусной инфекции, подтвержденной наличием одного или более из перечисленных показателей: РНК SARS-CoV-2, выявленной с помощью полимеразной цепной реакции; IgM- или IgG-антител к возбудителю COVID-19; соответствующей клинической симптоматики и/или данных компьютерной томографии органов грудной клетки. Изучалось влияние пола, возраста старше 60 лет, коморбидной патологии и проводимой иммуносупрессивной терапии на риск госпитализации по поводу COVID-19.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение; для качественных — частоту. Для оценки различия частот между двумя независимыми группами применяли критерий Пирсона (χ^2). Факторы риска госпитализации оценивали с помощью таблиц сопряженности (вычислялось отношение шансов (ОШ)). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 15 от 22.06.2023).

Результаты

Среди пациентов с РЗ, у которых была диагностирована новая коронавирусная инфекция, частота госпитализации составила 29,7% (табл. 1). Стационарное лечение чаще требовалось больным ССД и АНЦА-СВ, амбулаторное — пациентам с АС; для РА и СКВ статистически значимых отличий не выявлено.

В группе больных, которым требовалось стационарное лечение в связи с инфекцией SARS-CoV-2, преобладали лица старше 60 лет, у них чаще регистрировались гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение (ОЖ), заболевания легких (ЗЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), СД, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или туберкулез легких (ТЛ) в анамнезе. Кроме того, пациенты без каких-либо анализируемых СЗ ($n=205$) чаще получали амбулаторное лечение, в то время как для стационарных больных было характерно наличие двух и более СЗ.

Таблица 1. Демографические показатели, коморбидная патология и проводимая терапия у пациентов с ревматическими заболеваниями ($n=464$), n (%)

Показатели	Стационарное лечение ($n=138$)	Амбулаторное лечение ($n=326$)	p
Мужчины	28 (20,29)	64 (19,63)	$>0,05$
Женщины	110 (79,71)	262 (80,37)	$>0,05$
Возраст старше 60 лет	54 (39,13)	53 (16,26)	$<0,001$
Ревматоидный артрит	53 (38,41)	137 (42,02)	$>0,05$
Системная красная волчанка	18 (13,04)	66 (20,25)	$>0,05$
Системная склеродермия	29 (21,01)	44 (13,5)	0,042
Анкилозирующий спондилит	12 (8,7)	52 (15,95)	0,038

Показатели	Стационарное лечение (n=138)	Амбулаторное лечение (n=326)	p
АНЦА-ассоциированные системные васкулиты	26 (18,84)	27 (8,28)	0,001
Коморбидная патология			
Гипертоническая болезнь	80 (57,97)	89 (27,3)	<0,001
Ожирение	50 (36,23)	34 (10,43)	<0,001
Заболевания легких	44 (31,88)	37 (11,35)	<0,001
Хроническая болезнь почек	28 (20,29)	21 (6,44)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	15 (10,87)	13 (3,99)	0,004
Сахарный диабет	14 (10,14)	9 (2,76)	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	9 (6,52)	10 (3,07)	>0,05
ОНМК	9 (6,52)	5 (1,53)	0,004
Онкологические заболевания	6 (4,35)	6 (1,84)	>0,05
Фибрилляция предсердий	5 (3,62)	6 (1,84)	>0,05
Туберкулез легких	7 (5,07)	4 (1,23)	0,013
Хронический гепатит В	0	4 (1,23)	>0,05
Хронический гепатит С	2 (1,45)	2 (0,61)	>0,05
Аутоиммунный гепатит	0	2 (0,61)	>0,05
Воспалительные заболевания кишечника	0	2 (0,61)	>0,05
ВИЧ-инфекция	0	1 (0,3)	>0,05
Периодическая болезнь	0	1 (0,3)	>0,05
Без сопутствующих заболеваний	27 (19,57)	178 (54,6)	<0,001
Одно сопутствующее заболевание	31 (22,46)	85 (26,07)	>0,05
Два сопутствующих заболевания	30 (21,74)	35 (10,74)	0,0018
Три сопутствующих заболевания	28 (20,29)	18 (5,52)	<0,001
Более трех сопутствующих заболеваний	22 (15,94)	10 (3,07)	<0,001
Проводимая терапия			
Глюкокортикоиды	84 (60,87)	153 (46,93)	0,006
Глюкокортикоиды ≥ 10 мг/сут.	56 (40,58)	43 (13,19)	<0,001
Метотрексат	22 (15,94)	74 (22,7)	>0,05
Гидроксихлорохин	18 (13,04)	71 (21,78)	0,029
Микофенолата мофетил	19 (13,77)	21 (6,44)	0,01
Лефлуномид	12 (8,7)	22 (6,75)	>0,05
Сульфасалазин	7 (5,07)	17 (5,21)	>0,05
Азатиоприн	5 (3,62)	7 (2,15)	>0,05
Циклофосфамид	5 (3,62)	5 (1,53)	>0,05
Ритуксимаб	46 (33,33)	37 (11,35)	<0,001
Ингибиторы ФНО- α	1 (0,72)	21 (6,44)	0,008
Абатацепт	2 (1,45)	3 (0,92)	>0,05
Ингибиторы Янус-киназ	1 (0,72)	4 (1,23)	>0,05
Ингибиторы ИЛ-17	1 (0,72)	3 (0,92)	>0,05
Ингибиторы ИЛ-5	0	4 (1,23)	>0,05
Ингибиторы ИЛ-6	0	2 (0,61)	>0,05
Белимумаб	0	3 (0,92)	>0,05

Примечание: АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ФНО- α – фактор некроза опухоли α , ИЛ – интерлейкин

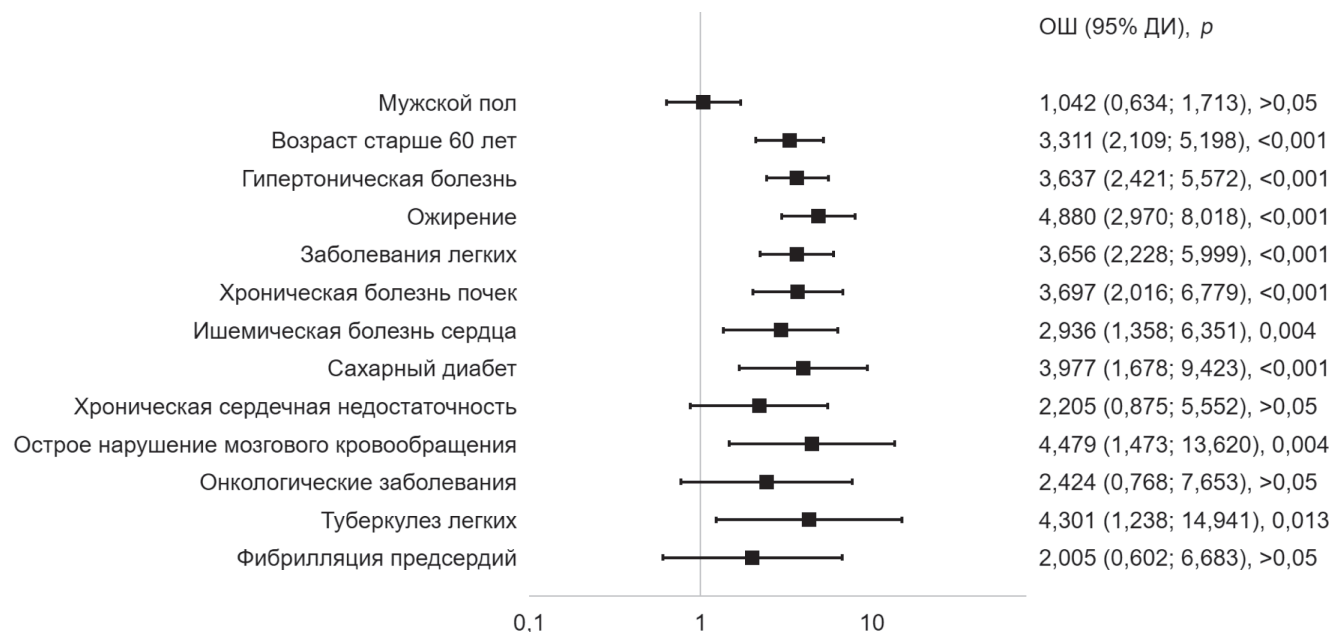


Рис. 1. Риск госпитализации по поводу COVID-19 пациентов с ревматическими заболеваниями в зависимости от пола, возраста и коморбидной патологии: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

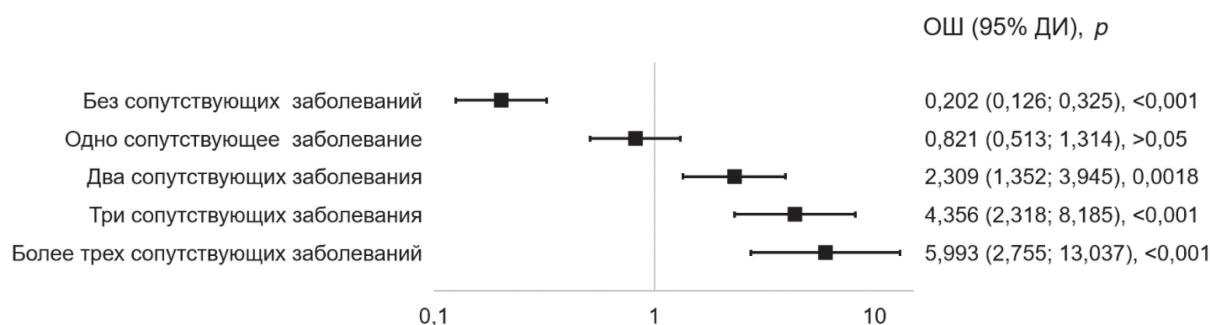


Рис. 2. Риск госпитализации по поводу COVID-19 пациентов с ревматическими заболеваниями в зависимости от количества сопутствующих заболеваний: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

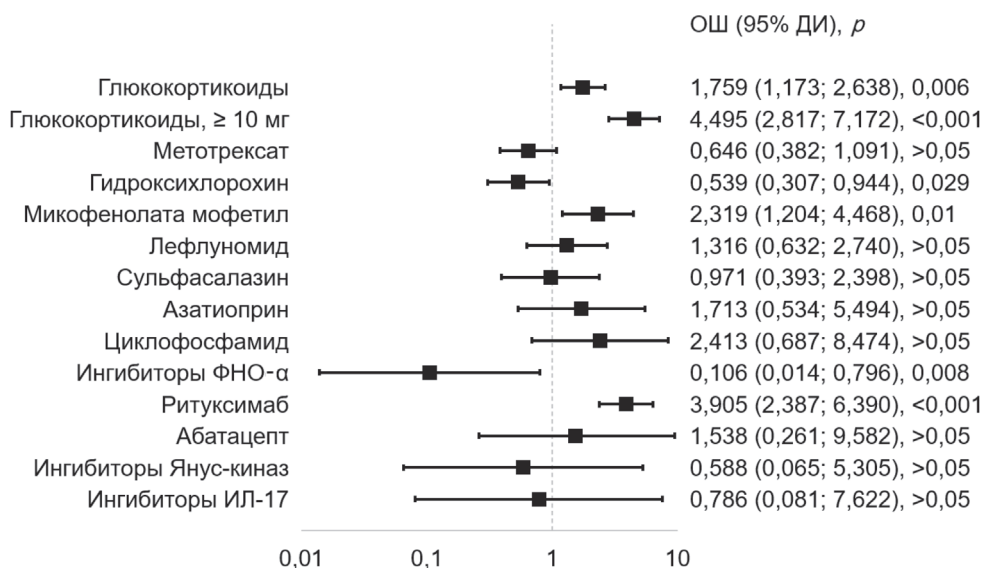


Рис. 3. Риск госпитализации по поводу COVID-19 пациентов с ревматическими заболеваниями в зависимости от проводимой терапии: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин

При анализе проводимой по поводу РЗ терапии установлено, что среди госпитализированных с COVID-19 преобладали больные, получавшие глюкокортикоиды (ГК), в том числе в дозе ≥ 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон (ПЗ), микофенолата мофетил (ММФ) и ритуксимаб (РТМ). Пациентам, которые получали гидроксихлорохин (ГХЛ) или ингибиторы фактора некроза опухоли α (и-ФНО α), чаще проводилось амбулаторное лечение. В отношении других базисных противовоспалительных (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) статистически значимых различий между двумя группами не зарегистрировано.

Установлено, что возраст старше 60 лет, а также некоторые хронические (ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, ИБС, СД) или перенесенные (ОНМК и ТЛ) заболевания увеличивают риск госпитализации в 3–5 раз (рис. 1). В то же время наличие хронической сердечной недостаточности, ОнкЗ и фибрилляции предсердий не было связано с его повышением. Он также не зависел от пола больных.

Наличие двух и более СЗ статистически значимо повышало риск госпитализации по поводу COVID-19 в 2–6 раз (рис. 2). В то же время больные РЗ без СЗ госпитализировались в 5 раз реже.

В отношении проводимой иммуносупрессивной терапии также получены статистически значимые результаты (рис. 3). Предшествующая терапия ГК в целом увеличивает риск госпитализации более чем в 1,5 раза, в то время как доза ГК ≥ 10 мг/сут. в пересчете на ПЗ повышает его в 4,5 раза. Также более высокий риск госпитализации был характерен для больных, получавших ММФ или РТМ. В то же время при использовании ГХЛ или и-ФНО α выявлено уменьшение потребности в стационарном лечении по поводу COVID-19.

Обсуждение

Согласно полученным данным, некоторые факторы риска госпитализации больных РЗ в связи с COVID-19 были сходны с таковыми для общей популяции. Например, в упомянутом исследовании J. Li и соавт. [6] продемонстрировано, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 были старше (средний возраст – 60,4 года; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 57,8–63,1) тех, у кого отмечалось легкое или умеренное течение заболевания (44,6 года; 95% ДИ: 42,8–46,3; $p < 0,001$). В другом метаанализе, включавшем более 36 тысяч пациентов, больные старше 70 лет имели высокий риск тяжелого течения COVID-19 (относительный риск (ОР) – 2,05; 95% ДИ: 1,27–3,32), необходимости применения интенсивных методов терапии (ОР=2,70; 95% ДИ: 1,59–4,60) и летального исхода (ОР=3,61; 95% ДИ: 2,70–4,84) [10]. Более тяжелое течение COVID-19 у пожилых людей может объясняться большим количеством СЗ, снижением физиологического резерва и старением иммунной системы («aging immune system») [11].

В упомянутых метаанализах было показано, что тяжелое течение COVID-19 характерно для лиц мужского пола [6, 10], что не согласуется с нашими данными. Несмотря на отмеченную тенденцию к более высокой частоте госпитализации среди мужчин с РЗ (20,29% и 19,63%), эти различия были статистически не значимыми, что можно объяснить относительно небольшим размером выборки и малым количеством в ней лиц мужского пола.

Кроме того, согласно нашим данным, факторами риска госпитализации по поводу COVID-19 являются как некоторые хронические (ГБ, ОЖ, ЗЛ, ХБП, ИБС, СД) или перенесенные заболевания (ОНМК и ТЛ в анамнезе), так и их количество у одного больного, что согласуется с результатами ряда исследований, посвященных изучению течения этой инфекции в общей популяции. В одной из первых работ авторами из Китая был проанализирован вклад различных СЗ в достижение конечных точек (перевод в отделение интенсивной терапии, инвазивная вентиляция легких или смерть) [12]. После поправки на возраст и статус курения была подтверждена ассоциация с указанными неблагоприятными исходами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ; ОР=2,681; 95% ДИ: 1,42–5,05), СД (ОР=1,59; 95% ДИ: 1,03–2,45) и ГБ (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,07–2,32). При этом риск был повышен среди пациентов с одним СЗ (ОР=1,79; 95% ДИ: 1,16–2,77) и еще более возрастал при наличии двух или более СЗ (ОР=2,59; 95% ДИ: 1,61–4,17). В крупном популяционном исследовании (более 20 тысяч больных), выполненном в Великобритании, и метаанализе авторов из Китая, включавшем более 77 тысяч человек, наиболее частыми СЗ у пациентов с COVID-19 были СД, патология сердечно-сосудистой системы, легких, почек. Кроме того, отмечено увеличение частоты этих состояний в соответствии с тяжестью данной инфекции [5, 13]. Также показано, что кардиоваскулярная патология в целом является доминирующей при любом течении COVID-19 [14]. Кроме того, на риск тяжелого течения и летального исхода могут оказывать влияние такие СЗ, как ХОБЛ, ХБП, ОнкЗ и ОЖ [15–17]. В целом указанные особенности могут объясняться патогенетическими характеристиками COVID-19. Как известно, цитотоксический эффект SARS-CoV-2 объясняется его способностью проникать в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, который экспрессируется во множестве тканей, а особенно в легких, сердце и почках [18].

В то же время для больных хронической сердечной недостаточностью, ОнкЗ и фибрилляцией предсердий нами не выявлено увеличения риска госпитализации, что можно объяснить малым количеством пациентов с указанными состояниями в изучаемой выборке.

Полученные нами результаты по влиянию возраста, некоторых СЗ и проводимой иммуносупрессивной терапии на течение COVID-19 у больных РЗ согласуются с данными литературы. Ключевыми работами в этом направлении являются публикации данных регистра пациентов с РЗ и COVID-19, созданного Глобальным ревматологическим альянсом (C19-GRA, COVID-19 Global Rheumatology Alliance) в самом начале пандемии [19, 20].

До апреля 2020 г. была получена информация о 600 пациентах с РЗ, 277 (46%) из которых были госпитализированы [21]. Показано, что факторами риска госпитализации является прием ГК в дозе ≥ 10 мг/сут. в пересчете на ПЗ (ОШ=2,05; 95% ДИ: 1,06–3,96), а применение БПВП в виде монотерапии или в сочетании с ГИБП или тБПВП не было ассоциировано с госпитализацией (ОШ=1,23; 95% ДИ: 0,70–2,17 и ОШ=0,74; 95% ДИ: 0,37–1,46 соответственно). В то же время потребность в госпитализации увеличивалась у больных старше 65 лет при наличии кардиоваскулярной патологии, СД и ХБП, а применение и-ФНО α было связано со снижением потребности в стационарном лечении (ОШ=0,40; 95% ДИ: 0,19–0,81). По мере увеличения выборки регистра (3729 сообщений на конец июня 2020 г.)

было установлено, что независимыми факторами, связанными с неблагоприятным исходом, были возраст 66–75 лет (ОШ=3,0; 95% ДИ: 2,13–4,22), ГБ в сочетании с другой кардиоваскулярной патологией (ОШ=1,89; 95% ДИ: 1,31–2,73) и ЗЛ (ОШ=1,68; 95% ДИ: 1,26–2,25), а также высокая или умеренная активность РЗ при сопоставлении с низкой активностью или ремиссией (ОШ=1,87; 95% ДИ: 1,27–2,77). Также было установлено, что с высоким риском летального исхода по сравнению с монотерапией метотрексатом ассоциированы применение ГК в дозе ≥ 10 мг/сут. в пересчете на ПЗ, РТМ (ОШ=4,04; 95% ДИ=2,32–7,03) и некоторых цитостатиков – азатиоприна, циклофосамида, ММФ (ОШ=2,22; 95% ДИ: 1,43–3,46) [22]. Следует подчеркнуть, что прием ГК может быть обусловлен активностью РЗ [23], которая, как показано выше, служит прогностическим фактором неблагоприятных исходов [22]. Согласно данным отечественных авторов, применение РТМ также связано с тяжелым течением COVID-19 [7, 8].

Вклад иммуносупрессивной терапии в риск неблагоприятных исходов был изучен у больных РА, включенных в регистр C19-GRA [24]. По сравнению с пациентами, получавшими и-ФНО α , терапия РТМ (ОШ=4,16, 95% ДИ: 3,16–5,44) или тсБПВП (ОШ=2,06, 95% ДИ: 1,60–2,65) была сопряжена с повышенным риском неблагоприятных исходов COVID-19. В целом можно заключить, что у больных РЗ терапия и-ФНО α приводит к снижению риска тяжелого течения COVID-19, что подтверждается метаанализом, включившим 35 исследований [25]. Согласно другим работам, факторами риска неблагоприятного течения COVID-19 наряду с пожилым возрастом, ГБ и терапией ГК или РТМ может быть прием ММФ (ОШ=6,6; 95% ДИ: 1,47–29,62) [26]. Напротив, имеются данные о том, что прием ГК или БПВП не влияет на исходы COVID-19 [27]. Показано также отсутствие нарастания риска госпитализации среди пациентов, получавших ГХЛ [28, 29].

Тем не менее, согласно позиции Ассоциации ревматологов России, Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology), применение абсолютного большинства БПВП и ГИБП не увеличивает риск неблагоприятных исходов COVID-19, в связи с чем лечение указанными препаратами должно быть продолжено в отсутствие известного случая SARS-CoV-2 для поддержания контроля над активностью РЗ [30–32]. Известно, что недостаточное подавление активности РЗ является существенно большим фактором риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов различных инфекционных заболеваний, чем применение упомянутой иммуносупрессивной терапии [33].

Также в нашем исследовании продемонстрирована различная потребность в стационарном лечении при разных РЗ. Возможно, это обусловлено более старшим

возрастом пациентов с ССД и АНЦА-СВ в сравнении с другими больными. Кроме того, на этот показатель может повлиять использование разных схем терапии и определенных БПВП или ГИБП [22]. В то же время не исключается вклад СЗ и поражения внутренних органов в рамках основного РЗ (например, легких или почек).

Важно отметить, что тяжелое течение COVID-19 у больных РЗ в итоге может объясняться как немодифицируемыми, так и модифицируемыми факторами риска. К первым относятся возраст и коморбидная патология, которая весьма характерна для пациентов с РЗ [34]. Например, для больных РА и СКВ свойственна как большая распространенность, так и более высокая смертность от кардиоваскулярной патологии [35]. Указанная закономерность диктует необходимость проведения профилактических мер по предотвращению упомянутых СЗ путем модификации образа жизни и своевременного их скрининга в рамках мультидисциплинарного подхода. В то же время иммуносупрессивная терапия может являться модифицируемым фактором. С учетом вышеизложенного представляется необходимым минимизировать применение ГК, если позволяют клиническая ситуация и особенности течения основного РЗ; при этом следует стремиться к достижению минимально возможной его активности или ремиссии. Кроме того, необходимо проводить лечение СЗ с целью профилактики осложнений и максимальной их компенсации. Все перечисленное требует разработки инструментов для индивидуального определения степени риска тяжелого течения COVID-19 в указанной когорте больных.

Выводы

Установлено, что пожилой возраст, наличие коморбидной патологии и прием ГК, в том числе в дозе ≥ 10 мг/сут. в пересчете на ПЗ, ММФ и РТМ являются факторами риска тяжелого течения COVID-19.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (№ государственного задания 1021051503137-7).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The top 10 causes of death. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed: 12th December 2023).
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023> (Accessed: 12th December 2023).
3. Chandel A, Leazer S, Alcover KC, Farley J, Berk J, Jayne C, et al. Intensive care and organ support related mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor.* 2023;5(3):e0876. doi: 10.1097/CCE.0000000000000876
4. Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Моисеев СВ, Авдеев СН, Яворский АГ, Бровко МЮ, и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии.

- Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(3):25–36. [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, Avdeev SN, Yavorsky AG, Brovko MYu, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(3):25–36 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
5. Chen Z, Peng Y, Wu X, Pang B, Yang F, Zheng W, et al. Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:923485. doi: 10.3389/fpubh.2022.923485
6. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449–1458. doi: 10.1002/jmv.26424
7. Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):37–46. [Beketova TV, Babak VV, Suprun MD. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):37–46 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46
8. Королев МА, Летягина ЕА, Сизиков АЭ, Богодерова ЛА, Убшаева ЮБ, Омельченко ВО, и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):636–641. [Korolev MA, Letyagina EA, Sizikov AE, Bogoderovala LA, Ubshaeva YB, Omelchenko VO, et al. Immunoinflammatory rheumatic diseases and COVID-19: Analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs. *Tерапевтический архив.* 2022;94(5):636–641 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201502
9. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Саранцева ЛЕ, Чудинов АЛ, Октябрьская ИВ, Башкинов РА, и др. Оценка влияния новой коронавирусной инфекции на клиническое течение ревматических заболеваний в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит.* 2023;(9):7–16. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE, Chudinov AL, Oktyabrskaya IV, Bashkinov RA, et al. Evaluation of impact of new coronavirus infection on clinical course of rheumatic diseases in real clinical practice. *Medical Alphabet.* 2023;(9):7–16 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-9-7-16
10. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: A meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021;11(1):e044640. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044640
11. Watson A, Wilkinson TMA. Respiratory viral infections in the elderly. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:1753466621995050. doi: 10.1177/1753466621995050
12. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
13. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985
14. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: Expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(12):1446–1459. doi: 10.1007/s00392-020-01656-3
15. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3
16. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Gong Z, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: An analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):343–348. doi: 10.1159/000507471
17. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of obesity with COVID-19 severity and mortality: An updated systemic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:780872. doi: 10.3389/fendo.2022.780872
18. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):905–919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6
19. Liew JW, Bhana S, Costello W, Hausmann JS, Machado PM, Robinson PC, et al. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: Evaluating the rapid design and implementation of an international registry against best practice. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):353–358. doi: 10.1093/rheumatology/keaa483
20. Wallace ZS, Bhana S, Hausmann JS, Robinson PC, Sufka P, Sirotych E, et al. The Rheumatology Community responds to the COVID-19 pandemic: The establishment of the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1204–1206. doi: 10.1093/rheumatology/keaa191
21. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. 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
22. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. 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
23. Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL, Carmona L, Gianfrancesco M, Lawson-Tovey S, et al. Response to: “Correspondence on ‘Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry’” by Mulhearn et al. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):e116. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134
24. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al. 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;80(9):1137–1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
25. Kokkoti G, Kitsou K, Xynogalas I, Spoulou V, Magiorkinis G, Trontzas I, et al. Systematic review with meta-analysis: COVID-19 outcomes in patients receiving anti-TNF treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(2):154–167. doi: 10.1111/apt.16717
26. FAIR/SFR/SNFM/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(4):527–538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
27. Shin JI, Kim SE, Lee MH, Kim MS, Lee SW, Park S, et al. COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIRDs): A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(10):3760–3770. doi: 10.26355/eurrev_202205_28873

28. Cordtz R, Lindhardtsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(SI):SI59-SI67. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
29. Spila Alegiani S, Crisafulli S, Giorgi Rossi P, Mancuso P, Salvarani C, Atzeni F, et al. Risk of coronavirus disease 2019 hospitalization and mortality in rheumatic patients treated with hydroxychloroquine or other conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in Italy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(SI):SI25-SI36. doi: 10.1093/rheumatology/keab348
30. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
31. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GRR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: The November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006
32. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BK, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596
33. Белов БС, Каратеев АЕ. COVID-19: новый вызов ревматологам. *Современная ревматология*. 2020;14(2):110-116. [Belov BS, Karateev AE. COVID-19: The new challenge for rheumatologists. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):110-116 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116
34. Ziade N, El Khoury B, Zoghbi M, Merheb G, Abi Karam G, Mroue K, et al. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: The COMORD study. *Sci Rep*. 2020;10(1):7683. doi: 10.1038/s41598-020-64732-8
35. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):399-408. doi: 10.1038/nrrheum.2011.75

Куликов А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1040-313X>
Муравьева Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>
Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>