

А.В. Каграманова¹, О.В. Князев^{1, 2, 3}, А.В. Веселов²,
Т.В. Шкурко², И.А. Ли¹, Н.А. Фадеева¹,
Д.С. Кулаков^{1, 2}, А.А. Лищинская¹, М.Ю. Звяглова¹,
М.Е. Чернова¹, А.И. Парфёнов¹



¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова,
Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента,
Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих,
Москва, Российская Федерация

Исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у 68 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

406

Обоснование. COVID-19 — это инфекционный респираторный синдром с широким спектром проявлений и исходов. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) имеют больший риск инфицирования SARS-CoV-2, в особенности если они получают иммуносупрессивную терапию. **Цель исследования** — описать проявления COVID-19 у пациентов с ВЗК и определить факторы риска тяжелого течения COVID-19. **Методы.** В анализ были включены 68 пациентов с установленным диагнозом болезни Крона (БК) или язвенного колита (ЯК) и подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. Диагноз коронавирусной инфекции устанавливался при выявлении SARS-CoV-2 методом ПЦР назофарингеальных мазков, выявлении при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки воспалительных изменений, характерных для коронавирусного поражения легких, или высокого титра IgG и IgM по результатам иммунологического анализа крови. **Результаты.** 68 пациентов с ВЗК и COVID-19 наблюдались в отделении лечения Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова, из них 27 (39,7%) пациентов с БК, 41 (60,3%) пациент — с ЯК. Не было выявлено статистически значимого различия между пациентами ЯК и БК в отношении активности заболевания ($p = 0,13$) в период коронавирусной инфекции. У 37 пациентов (26 — с ЯК, 11 — с БК) с пневмонией (100%) имелось обострение ВЗК. У 8 (11,8%) пациентов был диагностирован COVID-19 во время госпитализации по поводу тяжелой атаки ВЗК. Была выявлена статистическая значимость между развитием более тяжелого поражения легких (КТ 3–4) и активностью ВЗК на момент диагностирования COVID-19 ($p < 0,001$), наличием сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$) и приемом ГКС ($p < 0,001$) на момент выявления COVID-19. При этом применение биологической и иммуносупрессивной терапии не было связано с более высоким риском тяжелого поражения легких и потребностью в ИВЛ. Было показано, что возраст пациентов более 65 лет статистически коррелировал с потребностью в ИВЛ ($p = 0,02$). **Заключение.** Обострение заболевания, в особенности у пожилых пациентов с сопутствующей патологией, и прием глюкокортикостероидов имели зависимость с негативными последствиями COVID-19, в то время как препараты биологической и иммуносупрессорной терапии, применяемые для лечения ВЗК, не оказывали такого негативного влияния.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, COVID-19

Для цитирования: Каграманова А.В., Князев О.В., Веселов А.В., Шкурко Т.В., Ли И.А., Фадеева Н.А., Кулаков Д.С., Лищинская А.А., Звяглова М.Ю., Чернова М.Е., Парфёнов А.И. Исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у 68 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Вестник РАМН.* 2020;75(5S):406–413. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1423>

Обоснование

COVID-19 — это инфекционный респираторный синдром с широким спектром проявлений и исходов [1, 2]. Он обусловлен впервые выявленным в Ухани (Китай) новым вирусом — коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), который вызывает тяжелый острый респираторный синдром. COVID-19 стремительно стал масштабной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, которая развилась в пандемию. 30 января 2020 г. генеральный директор ВОЗ объявил, что вспышка этой вирусной инфекции создала чрезвычайную ситуацию международного значения в области здравоохранения. SARS-CoV-2 и некоторые другие высокопатогенные коронавирусы представляют глобальную угрозу здоровью населения в целом [2, 3], однако наибольший риск тяжелого заболевания и смерти выше среди пожилых пациентов и тех, кто имеет сопутствующие заболевания [4, 5].

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) имеют больший риск инфицирования, в особенности если они принимают глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [6–8]. Степень этого риска варьируется в зависимости от типа препарата-иммуносупрессора, а также пола и возраста пациента. Иммуносупрессорная терапия повышает риск оппортунистических вирусных инфекций [9], хотя в одном исследовании было выявлено, что использование антител к фактору некроза опухоли-альфа снижает риск оппортунистических вирусных инфекций [10]. Предварительные данные из США, Китая и Италии [11, 12] свидетельствуют о том, что распространенность тяжелых форм COVID-19 у пациентов с ВЗК может быть ниже, чем среди населения в целом [13].

Начинают появляться первые сообщения о смертельных исходах COVID-19 у пациентов с ВЗК [10, 12].

Риск заражения, проявление и тяжесть коронавирусной инфекции у пациентов с ВЗК до настоящего времени остаются недостаточно изучены.

Цель исследования — описать проявления COVID-19 у пациентов с ВЗК и определить факторы риска тяжелого течения COVID-19.

Методы

Дизайн исследования

Исследование являлось одноцентровым проспективным. Осуществлялось наблюдение за группой больных ВЗК с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в течение определенного периода времени до наступления исхода — излечения от коронавирусной инфекции.

В анализ были включены пациенты с установленным диагнозом болезни Крона (БК) или язвенного колита (ЯК) и подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. Диагноз коронавирусной инфекции устанавливался при выявлении SARS-CoV-2 методом ПЦР при взятии назофарингеальных мазков, выявлении при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки воспалительных изменений, характерных для коронавирусного поражения легких, или высокого титра IgG и IgM по результатам иммунологического анализа крови. Далее у пациентов, которые соответствовали критериям включения в исследование, нами был выполнен сбор следующих данных: возраст, пол, терапия ВЗК, активность ВЗК, наличие сопутствующей патологии, а также оценка клинических симптомов COVID-19 (лихорадка, одышка, нарушение обоняния, фарингит, диарея, артралгии/миастения, ри-

нит, дисфония) и терапия и исходы COVID-19. Все эти данные были внесены в электронную базу данных.

Критерии соответствия

В анализ были включены пациенты с установленным диагнозом БК или ЯК и подтвержденной новой коронавирусной инфекцией.

Условия проведения

Исследование было проведено в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы (МКНЦ им. А.С. Логинова) и ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование проведено с марта по июль 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводилась компьютерная томография легких на аппарате Aquilion CXL (фирма Toshiba Medical Systems Co).

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) выполнялась с применением протокола стандартной КТ ОГК, установленного производителем оборудования. Сканирование проводилось в высоком разрешении.

При проведении КТ ОГК к типичным рентгенологическим проявлениям вирусной пневмонии (в том числе COVID-19) относили:

407

A.V. Kagramanova¹, O.V. Knyazev^{1, 2, 3}, A.V. Veselov², T.V. Shkurko², I.A. Li¹, N.A. Fadeeva¹, D.S. Kulakov^{1, 2}, A.A. Lishchinskaya¹, M.Yu. Zvyaglova¹, M.E. Chernova¹, A.I. Parfenov¹

¹ Moscow Clinical Scientific Center Named after A.S. Loginov, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

³ State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russian Federation

Outcomes of the New COVID-19 Coronavirus Infection in 68 Patients with Inflammatory Bowel Diseases

Background. COVID-19 is an infectious respiratory syndrome with a wide range of manifestations and outcomes. Patients with inflammatory bowel disease (IBD) generally have a higher risk of infection, especially if they receive immunosuppressive therapy. **Aim** — to describe the manifestations of COVID-19 in patients with IBD and to determine the risk factors for severe COVID-19. **Methods.** The analysis included 68 patients with an established diagnosis of Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis and a confirmed new coronavirus infection. The diagnosis of coronavirus infection was established when SARS-CoV-2 was detected by PCR using nasopharyngeal smears, and computer tomography (CT) of the chest revealed inflammatory changes characteristic of coronavirus lung damage or high IgG and IgM titers based on the results of immunological blood analysis. **Results.** 68 patients with IBD and COVID-19 were observed in the Department of IBD, including 27 (39.7%) patients with CD, 41 (60.3%) patients with UC. Among patients diagnosed with pneumonia, 100 % of patients received therapy with thiopurines and infliximab. 8 (11.8%) patients were diagnosed with COVID-19 during hospitalization for a severe IBD attack. There was no statistically significant difference between UC and CD patients in terms of disease activity ($p = 0.13$) during the period of coronavirus infection. In 37 patients (26 — UC, 11 — BC) with pneumonia (100%), there was an exacerbation of IBD. Statistical significance was found between the development of more severe lung damage (CT 3–4) and IBD activity at the time of diagnosis of COVID-19 ($p < 0.001$), the presence of comorbidities ($p < 0.001$) and taking GCS ($p < 0.001$) at the time of detection of COVID-19. However, the use of biological and immunosuppressive therapy was not associated with a higher risk of severe lung damage and the need for a ventilator. It was shown that the age of patients over 65 years was statistically correlated with the need for a ventilator ($p = 0.02$). **Conclusion.** The exacerbation of the disease, especially in elderly patients with comorbidities, the use of glucocorticosteroids was associated with negative consequences of COVID-19, while biological and immunosuppressant drugs used for the treatment of IBD did not have such a negative effect.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, COVID-19

For citation: Kagramanova AV, Knyazev OV, Veselov AV, Shkurko TV, Li IA, Fadeeva NA, Kulakov DS, Lishchinskaya AA, Zvyaglova MYu, Chernova ME, Parfenov AI. Outcomes of the New COVID-19 Coronavirus Infection in 68 Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5S):406–413. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1423>

- многочисленные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы, различной протяженности с/без консолидации;
- периферическую, мультилобарную локализацию;
- чаще двусторонний характер поражения (в настоящее время описаны только единичные случаи одностороннего поражения).

К дополнительным признакам относили:

- утолщение междолькового интерстиция по типу «булыжной мостовой» (crazy-paving sign);
- участки консолидации, перилобулярные уплотнения;
- симптом воздушной бронхограммы.

Указанные признаки преимущественно определяются на 5–12-е сут заболевания.

Тяжесть поражения легких на КТ коррелирует с тяжестью заболевания, поэтому представляется рациональным проводить оценку вовлеченности легочной ткани. Суть метода заключается в подсчете процентов вовлечения в патологический процесс каждой из пяти долей легких: < 5%, 5–25%, 26–49%, 50–75%, > 75%.

Общий балл по КТ является суммой индивидуальных показателей доли и может варьироваться от 0 (отсутствие вовлечения) до 25 (максимальное вовлечение), когда все пять долей вовлечены более чем на 75%. Процент поражения легких может быть рассчитан путем умножения общего балла на 4.

На результатах КТ рентгенологические признаки воспалительных поражений могут отсутствовать у 18% пациентов с легким и у 3% со средним/тяжелым течением болезни.

Иммунологические методы исследования

Используемый в клинико-диагностической лаборатории МКНЦ им. А.С. Логинова иммунохемолуминисцентный метод оценки IgG и IgM на автоматическом анализаторе CL 2000i позволяет оценивать содержание (титр) антител у пациента, качественный метод дает информацию о наличии или отсутствии антител к коронавирусу.

Особенностью ответа на коронавирусные инфекции является отсутствие выраженной смены класса антител в процессе сероконверсии. Так, у лиц, инфицированных вирусом — возбудителем SARS 2002 г., антитела класса IgM и IgA обнаруживались в крови практически одновременно. По первым имеющимся данным, это же характерно и для инфекции SARS-CoV-2. Антитела IgA и IgM к SARS-CoV-2 формируются на 7–14-й день после заболевания и характеризуют острую фазу течения болезни.

При этом антитела класса IgA и IgM имеют дополнительную диагностическую ценность по отношению к антителам IgG, особенно на ранней стадии, так как являются сигналом начала инфекции в организме. Таким образом, определение обоих классов антител (IgA или IgM + IgG) более информативно, чем определение только IgG.

Интерпретация результатов должна проводиться совместно с оценкой клинической картины, результатами других методов диагностики — лабораторными, инструментальными, а также эпидемиологическими данными.

Положительный результат на антитела IgG свидетельствует о перенесенном ранее заболевании COVID-19. Отрицательные результаты исследования не исключают факта инфицирования SARS-CoV-2, особенно у пациентов, кто были в контакте с вирусом. У пациентов с иммунодефицитными состояниями выработка IgG может быть отсрочена или снижена. Результаты исследования не должны использоваться в качестве единственного кри-

терия для постановки или исключения диагноза (Актуальная редакция временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19»).

ПЦР. Качественное определение РНК бета-коронавируса SARS-CoV-2 (возбудителя COVID-19) в соскобе клеток ротоглотки проводится методом полимеразной цепной реакции, или ПЦР, в режиме реального времени. Тест-система, которая использовалась для исследования, — «Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG» (Россия). Амплификатор — RealTime CFX 96 Biorad (США).

Метод ПЦР позволяет в достаточно короткие сроки обнаружить генетический материал — коронавирусную РНК — в незначительном числе клеток эпителия верхних дыхательных путей. Положительный результат (обнаружение рибонуклеиновой кислоты вируса) свидетельствует о том, что в верхних дыхательных путях человека присутствует вирус и человек представляет опасность для окружающих. Всем пациентам рекомендовано было воздержаться от приема пищи, питья, чистки зубов, обработки ротовой полости и ротоглотки антисептическими средствами за 3 ч до взятия биологического материала. Материал для исследования представлял соскоб клеток ротоглотки. Аналитическая чувствительность составляла 1×10^5 копий/мл. Диагностическая чувствительность — 96,8%, специфичность — 98,9%.

Исходы исследования

Основной исход исследования. На первом этапе исследования был проведен расчет частоты встречаемости симптомов новой коронавирусной инфекции COVID-19 у 68 пациентов с ВЗК. При помощи *t*-критерия Стьюдента проведена оценка влияния вида проводимой противовоспалительной терапии на течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у данных пациентов. Установлена связь с риском тяжелого поражения легких и потребностью в ИВЛ и приеме ГКС.

Дополнительные исходы исследования. Такие показатели, как возраст, характер проводимой противовоспалительной терапии, продемонстрировали влияние на характер течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ВЗК.

Анализ в подгруппах

При проведении анализа в подгруппах, учитывающего пол, возраст, было показано, что только возраст пациентов более 65 лет статистически коррелировал с потребностью в ИВЛ. Пол пациентов не влиял на характер течения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Методы регистрации исходов

Этическая экспертиза. Исследование «Исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у 68 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» было согласовано с локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова. Пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Статистический анализ. Данные собирали в специально разработанной форме отчета о клиническом случае (CRF) и вручную вводили в электронную таблицу Microsoft Excel. Все статистические анализы проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Непрерывные переменные суммировали с использованием средних и стандартного отклонения, а категориальные переменные — с использованием частотных чисел и про-

центных распределений. Сравнение суммарной статистики переменных по группам проводили с использованием t -критерия Стьюдента для сравнения средних непрерывных переменных. Мы также провели проверку нормальности для непрерывных переменных с использованием непараметрического критерия Колмогорова–Смирнова (K–S-test). Если тестируемая переменная оказывалась аномально распределенной, использовали U -критерий Манна–Уитни.

Для сравнения суммарной статистики категориальных переменных по группам использовали критерий χ^2 . Если хотя бы одна из ячеек в любой таблице непредвиденных обстоятельств содержала ожидаемое количество < 5 , вместо этого использовали точный тест Фишера.

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у больных ВЗК мы разработали две модели с использованием логарифмического регрессионного анализа и рассчитали нескорректированные и скорректированные относительные риски. Результаты логарифмической регрессии представлены как относительный риск развития исхода у пациентов, имевших переменную экспозиции, по сравнению с теми, у кого ее не было. Мы создали модели для каждой переменной экспозиции и из-за очень низкой распространенности многих переменных экспозиции относительные риски не вычисляли, а следовательно, не включали в таблицы. Регрессионный анализ подгрупп по категориям ВЗК не проводили из-за малого количества каждой отдельной категории. Для каждого предиктора вычисляли 95%-е доверительные интервалы. Вероятность $< 0,05$ считали статистически значимой для всех тестов.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Характеристика участников представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Было выявлено 68 пациентов с ВЗК, которые болели COVID-19 с начала пандемии новой коронавирусной инфекции. Это количество относительно мало по сравнению с общей популяцией инфицированных SARS-CoV-2 в США, Италии и других европейских странах.

С 11 марта до 30 июня 2020 г. мы включили 68 пациентов с ВЗК и COVID-19 в аналитический отчет. Пациенты наблюдались в отделении лечения МКНЦ им. А.С. Логинова, из них 27 (39,7%) пациентов с БК, 41 (60,3%) — с ЯК.

У 19 (27,9%) пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден по результатам ПЦР-исследования назофарингеального мазка, тогда как у 37 (54,4%) пациентов имелись КТ-признаки поражения легких различной степени. Характеристики пациентов в зависимости от активности воспалительного процесса, сопутствующей терапии, коморбидного состояния и клинической картины см. в табл. 1.

Популяционный анализ. Самыми распространенными симптомами COVID-19 были повышение температуры тела (39,7%), кашель (7,3%), нарушения обоняния (14,7%), одышка (7,3%).

Из всех пациентов с коронавирусной инфекцией у 37 (54,4%) была выявлена пневмония, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией, 13 (19,1%) пациентов было госпитализировано, 7 (10,3%) потребовалось проведение кислородной поддержки и 2 (2,9%) — инвазивной вентиляции легких.

Не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с БК и ЯК в отношении проводимой терапии: стероиды ($p > 0,05$), тиопурины ($p > 0,05$), анти-ФНО- α -препараты ($p > 0,05$) и ведолизумаб ($p > 0,05$). Только один пациент с БК находился на терапии устекинумабом, пациентов с ЯК, получающих терапию устекинумабом, не было.

Среди больных, у которых выявлена пневмония, 100% пациентов получали терапию тиопуринами и/или инфликсимабом. У 4 пациентов (5,9%), которые находились на тройной иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды, анти-ФНО- α -препараты и азатиоприн) на стационарном лечении в момент установления COVID-19, было выявлено поражение легких, однако им не потребовалась кислородная поддержка и в течение 21 дня наступило полное выздоровление.

У 8 (11,8%) пациентов был диагностирован COVID-19 во время госпитализации по поводу тяжелой атаки ВЗК. У 41 (60,3%) пациента обострение ВЗК носило среднюю степень тяжести. У 19 (27,9%) пациентов с ВЗК новая коронавирусная инфекция диагностирована в период ремиссии основного заболевания.

Не было выявлено статистически значимого различия между пациентами ЯК и БК в отношении активности заболевания ($p = 0,13$) в период коронавирусной инфекции.

У 30 (44,1%) пациентов с ВЗК было выявлено хотя бы одно сопутствующее заболевание. У 10 (14,7%) пациентов отмечалась эссенциальная гипертензия, 6 (8,8%) имели хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), у 3 (4,4%) пациентов было сочетанное иммуновоспалительное заболевание костно-мышечной системы — анкилозирующий спондилит, у 4 (5,9%) — серонегативный спондилоартрит.

COVID-19-пневмония. Все 37 пациентов (100%) больных ВЗК с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией (26 (70,3%) — с ЯК и 11 (29,7%) — с БК), имели обострение ВЗК. При выявлении пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, 37 (100%) пациентов получали терапию препаратами 5-АСК; 15 (40,5%) пациентов — ГКС; 17 (45,9%) пациентов — тиопурины; 9 пациентов (24,3%) — анти-ФНО; 3 пациента (8,1%) — ведолизумаб; 1 пациент (2,7%) — устекинумаб. У всех 8 (11,8%) пациентов с ВЗК, которые находились на стационарном лечении по поводу тяжелой атаки ВЗК, была диагностирована пневмония, ассоциированная с COVID-19.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, возникших в ходе проведения исследования, не было.

Обсуждение

Было выявлено статистическая значимость между развитием более тяжелого поражения легких (КТ 3–4) и активностью ВЗК на момент диагностирования COVID-19 ($p < 0,001$), наличием сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$) и приемом ГКС ($p < 0,001$) на момент выявления COVID-19. При этом применение биологической и иммуносупрессивной терапии не было связано с более высоким риском тяжелого поражения легких и потребностью в ИВЛ. Было показано, что возраст пациентов более 65 лет статистически коррелировал с потребностью в ИВЛ ($p = 0,02$) (табл. 2).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с ВЗК с COVID-19

Характеристика	Всего (n = 68)	БК (n = 27)	ЯК (n = 41)
Возраст, годы, медиана (диапазон)	43 (19–76)	34 (19–64)	49 (20–76)
Женщина, n (%)	35 (51,5)	13 (48,1)	22 (53,6)
Мужчины, n (%)	33 (48,5)	21 (51,9)	19 (46,4)
Обострение заболевания, n (%)	49 (72)	23 (85,2)	26 (63,4)
Сопутствующая терапия ВЗК, n (%)			
Нет	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Аминосалицилаты	66 (97,0)	26 (96,3)	40 (97,6)
Тиопурины	27 (39,7)	13 (48,1)	14 (34,1)
Системные кортикостероиды	21 (30,9)	9 (33,3)	12(29,3)
Анти-ФНО	19 (27,9)	9 (33,3)	10 (24,4)
Ведолизумаб	10 (14,7)	5 (18,5)	5 (12,2)
Устекинумаб	1 (1,5)	1 (3,7)	0 (0)
Тофацитиниб	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Исследуемые лекарственные средства (в рамках клинического испытания)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Беременность, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Есть	30 (44,1)	10 (37,0)	20 (48,7)
Эссенциальная гипертензия	10 (14,7)	3 (11,1)	7 (17)
Ишемическая болезнь сердца	9 (13,2)	2 (7,4)	7 (17)
ХОБЛ	6 (8,8)	3 (11,1)	2 (4,8)
Анкилозирующий спондилит	3 (4,4)	1 (3,7)	2 (4,8)
Серонегативный спондилоартрит	4 (5,9)	1 (3,7)	3 (7,3)
Нейроэндокринная опухоль	1 (1,5)	1 (3,7)	0 (0)
Хроническая болезнь почек	2 (2,9)	1 (3,7)	1 (2,4)
COVID-19-сопутствующие симптомы, n (%)			
Нет	25 (36,8)	12 (44,4)	13 (27,6)
Лихорадка	27 (39,7)	14 (51,8)	13 (27,6)
Кашель	5 (7,3)	3 (11,1)	2 (4,9)
Дизосмия или дисгевзия	10 (14,7)	3 (11,1)	7 (17)
Артралгия или миалгия	7 (10,3)	2 (7,4)	5 (0)
Одышка	5 (7,3)	3 (11,1)	2 (4,9)
Диарея	4 (5,8)	1 (3,7)	3 (7,3)
Назофарингит	10 (14,7)	6 (22,2)	4 (9,7)
Конъюнктивит	7 (10,3)	4 (14,8)	3 (7,3)

Примечания: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ФНО — фактор некроза опухоли.

Пневмония, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией, потребовала госпитализации у 13 (19,1%) пациентов с ВЗК, 7 (10,3%) пациентам потребовалось проведение кислородной поддержки и 2 (2,9%) — инвазивной вентиляции легких.

Не было выявлено статистически значимого различия между биологической/иммуносупрессивной терапией и необходимостью госпитализации и респираторной поддержки.

Пандемия COVID-19 — это вызов для систем здравоохранения по всему миру. Италия была первой европей-

Таблица 2. Регрессионный анализ для выявления факторов риска и предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ВЗК ($n = 68$)

Фактор риска	КТ 1–2 (n)	КТ 3–4 (n)	p
Возраст > 65 лет ($n = 8$)	4	3	$p > 0,05$
Обострение ВЗК ($n = 49$)	14	33	$p < 0,001$
Средняя степень тяжести ($n = 41$)	13	26	$p > 0,05$
Тяжелая степень ($n = 8$)	1	7	$p < 0,001$
Ремиссия ($n = 19$)	18	1	$p < 0,001$
Коморбидность ($n = 30$)	7	21	$p < 0,001$
ЯК ($n = 41$)	15	8	$p > 0,05$
БК ($n = 27$)	6	4	$p > 0,05$
<i>Терапия</i>			
ГКС ($n = 21$)	3	16	$p < 0,001$
Тиопурины ($n = 27$)	10	16	$p > 0,05$
Анти-ФНО- α ($n = 19$)	12	7	$p > 0,05$
Ведолизумаб ($n = 10$)	9	1	$p > 0,05$
Тофацитиниб ($n = 0$)	—	—	—
Ингибиторы ИЛ-12/23 ($n = 1$)	1	—	—

Примечания: ЯК — язвенный колит, БК — болезнь Крона, ГКС — глюкокортикостероиды, ФНО — фактор некроза опухоли, ИЛ — интерлейкин, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

ской страной, которую затронула пандемия с 20 февраля 2020 г. С того момента по состоянию на 10 апреля 2020 г., в соответствии с предварительными данными, выпущенными итальянским Министерством здравоохранения и Итальянской гражданской обороной, > 140 тыс. случаев были подтверждены и > 18 тыс. людей умерли; 30% случаев было зарегистрировано в регионе Ломбардия и 69% — в Северной Италии.

Воздействие COVID-19 на иммуноопосредованные заболевания остается неизвестным, точно так же, как и риск связанных с COVID-19 осложнений и смерти. Это в особенности верно для пациентов с ВЗК, которые часто принимают иммуносупрессивные препараты и имеют риск серьезных оппортунистических инфекций [14].

Была выявлена связь активного ВЗК с негативными последствиями COVID-19 (пневмония, респираторная поддержка, госпитализация и смерть). Все пациенты имели активное заболевание до диагностирования у них COVID-19 и получали лечение в связи с обострением ВЗК. Хотя некоторые исследователи не исключают, что в части случаев причиной диареи могло быть повреждение слизистой оболочки кишки коронавирусом [15]. Другими факторами, существенно связанными с худшими исходами, были пожилой возраст и более высокий индекс коморбидности Чарлсона (CCI). Пожилой возраст, сопутствующие заболевания и мужской пол также были выявлены в качестве факторов риска смертности в общей популяции Италии. Эти выводы свидетельствуют о том, что осложнения COVID-19 и смертность пациентов с ВЗК отражают естественную историю COVID-19 и, по видимому, не связаны с использованием иммуносупрессивной терапии [10–15].

Все пациенты с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получали какую-либо иммуносупрессорную терапию (системные глюкокортикостероиды, тиопурины и ГИБП). Прекращение или про-

должение иммуносупрессорной терапии при ВЗК остается предметом обсуждения. Международная организация по изучению воспалительных заболеваний кишечника (IOIBD) предлагает продолжать поддерживающую терапию, обращая внимание только на высокие дозы системных кортикостероидов (> 20 мг/день преднизолона или эквивалентных ГКС). Ping et al. не обнаружили COVID-19 среди 318 пациентов в Ухане (Китай), но тем не менее они превентивно прекратили иммуносупрессивную терапию.

Наши данные показывают, что повышенного риска негативного исхода COVID-19, связанного с иммунодепрессантами, не было, в то время как статистическая значимость была выявлена в отношении глюкокортикостероидной терапии.

У пациентов с обострением заболевания есть существенный риск возникновения пневмонии COVID-19, что также совпадает с рекомендациями IOIBD. Согласно данным регистра International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (iOIBD), у 4 пациентов с ВЗК, госпитализированных в связи с тяжелой атакой ВЗК, развился COVID-19 с летальным исходом в двух случаях [16].

Недавно были получены данные о том, что выраженная активность заболевания, требующая применения стероидов, в особенности у пожилых пациентов, может быть связана с худшими исходами. Этот вывод подчеркивает необходимость продолжения эффективной поддерживающей терапии с целью предотвращения обострения ВЗК, которые требовали бы посещения больницы для обследования или госпитализации. В связи с тем что больницы являются источниками наиболее высокого риска инфицирования, пока продолжается пандемия, возникает необходимость в реструктуризации центров лечения ВЗК и в замене посещения больниц виртуальными клиниками и дистанционным мониторингом всегда, когда это возможно [17–19].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет несколько ограничений.

Во-первых, не все случаи ВЗК были включены в данное исследование, так как в России недавно был инициирован процесс создания национального реестра пациентов с ВЗК. Выявленные пациенты были набраны в первую очередь, потому что они сообщили о своем диагнозе COVID-19 в свой справочный центр, они были госпитализированы или контактировали со своим врачом во время виртуального посещения.

Во-вторых, диагностирование и подсчет случаев COVID-19 в России отличаются от региона к региону и могут быть недооценены или переоценены в зависимости от географического расположения. Мы выявили наших пациентов с COVID-19, основываясь на критериях руководств и протоколов Министерства здравоохранения Российской Федерации, но некоторые пациенты могли остаться недиагностированными.

В-третьих, исследование было ограничено определением факторов риска, связанных с ВЗК, которые могут быть менее частыми. В этой связи данные из больших многоцентровых реестров, таких как SECURE-IBD, могут помочь подтвердить наши выводы [20].

Заключение

Обострение заболевания, в особенности у пожилых пациентов с сопутствующей патологией, прием глюко-

кортикостероидов имели зависимость с негативными последствиями COVID-19, в то время как препараты биологической и иммуносупрессорной терапии, применяемые для лечения ВЗК, не оказывали такого негативного влияния. Предотвращение госпитализации пациентов с ВЗК из-за обострения заболевания может быть лучшим способом, который поможет избежать фатального исхода COVID-19 в этой популяции пациентов.

Необходимы более крупные исследования с более длительными периодами наблюдения, чтобы подтвердить наши промежуточные данные, выделить все возможные факторы, влияющие на неблагоприятное течение COVID-19 у пациентов с ВЗК, и сформулировать рекомендации по ведению больных с ЯК и БК в сочетании с новой коронавирусной инфекцией.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Настоящее исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Т.В. Шкурко, О.В. Князев — дизайн исследования; А.В. Каграманова, О.В. Князев, М.Ю. Звяглова, М.Е. Чернова — сбор материала; Т.В. Шкурко, А.В. Веселов — координация литературного обзора; А.В. Каграманова, А.В. Веселов — написание статьи; Т.В. Шкурко, А.В. Веселов, А.И. Парфенов — редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- World Health Organization. Novel coronavirus (COVID-19) Situation. Secondary Novel Coronavirus (COVID-19) Situation, 2020. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeee1b9125cd>
- Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, et al. Novel coronavirus 2019-NCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2012–2019. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20379
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–1776. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443–468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
- Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации // *Профилактическая медицина*. — 2020. — Т. 23. — № 3. — С. 2120–2152. [Драпкина ОМ, Маев ИВ, Бакулин ИГ, et al. Interim guidelines: “Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19)”. *Profilakticheskaya Medicina*. 2020;23(3):2120–2152. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202023032120>
- Шкурко Т.В., Веселов А.В., Князев О.В., Парфенов А.И., Каграманова А.В. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Московская медицина*. — 2020. — S2(36). — С. 78–86. [Shkurko TV, Veselov AV, Knyazev OV, Parfenov AI, Kagramanova AV. Osobennosti novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 u pacientov s zabolevanijami zheludочно-kishechnogo trakta. *Moskovskaya medicina*. 2020;(S2(36));78–86. (In Russ.)]
- Beaugerie I, Kirchgesser J. Balancing benefit vs risk of immunosuppressive therapy for individual patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):370–379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.013>
- Kirchgesser J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337–346.e10. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.012>
- Ping A, Mengyao J, Haixia R, et al. Protection of 318 inflammatory bowel disease patients from the outbreak and rapid spread of COVID-19 infection in Wuhan, China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):525–527. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30121-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30121-7)
- Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, et al. Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in Northern Italy. *Gastroenterology*. 2020;159(1):371–372. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.062>
- Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, et al. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut*. 2020;69(6):1148–1149. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321183>
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second european evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>

15. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
16. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). IOIBD Update on COVID-19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Secondary IOIBD Update on COVID-19 for Patients with crohn's Disease and Ulcerative colitis, 2020. Available from: <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid19-for-patients-with-crohn's-disease-and-ulcerative-colitis>
17. Danese S, Cecconi M, Spinelli A. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: resetting clinical priorities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):253–255. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575020-0294-8>
18. Fiorino G, Allocca M, Furfaro F, et al. Inflammatory bowel disease care in the COVID-19 pandemic era: the humanitas, Milan experience. *J Crohns Colitis*. 2020;14(9):1330–1333. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa058>
19. Ungaro RC, Sullivan T, Colombel J-F, Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1409–1411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.020>
20. Ministero Della Salute. COVID-19. Aggiornamento della definizione di caso. secondary COVID-19. Aggiornamento della definizione di caso, 2020. Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/rendernormsanPdf?anno=2020&codleg=73669&parte=1%20&serie=null>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., с.н.с. [*Anna V. Kagramanova*, MD, PhD, Senior Research Associate]; адрес: 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86 [address: 86 Shosse Entuziastov, 111123, Moscow, Russia]; e-mail: kagramanova@me.com, SPIN-код: 4086-6745, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>

Князев Олег Владимирович, д.м.н., в.н.с. [*Oleg V. Knyazev*, MD, PhD, Leading Research Associate]; e-mail: oleg7@bk.ru, SPIN-код: 3268-0360, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>

Веселов Алексей Викторович, к.м.н., в.н.с. [*Alexei A. Veselov*, MD, PhD, Leading Research Associate]; e-mail: a_veselov82@mail.ru, SPIN-код: 9333-8673, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>

Шкурко Татьяна Всеволодовна, к.м.н. [*Tatyana V. Shkurko*, PhD]; e-mail: 89165457033@mail.ru, SPIN-код: 9073-3362, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7502-2437>

Ли Ирина Алексеевна, д.м.н. [*Irina A. Li*, MD, PhD]; e-mail: i.li@mknc.ru, SPIN-код: 6336-3049, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>

Фадеева Нина Александровна, к.м.н., с.н.с. [*Nina A. Fadeeva*, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: chuevana@mail.ru, SPIN-код: 6047-7590, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>

Кулаков Дмитрий Сергеевич, м.н.с. [*Dmitriy S. Kulakov*, Junior Research Associate]; e-mail: dm.kulakov77@gmail.com, SPIN-код: 9966-0006, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0855-5217>

Лищинская Альбина Александровна, к.м.н., с.н.с. [*Albina A. Lishchinskaya*, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: lalbina@inbox.ru, SPIN-код: 9369-9674, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>

Звяглова Мария Юрьевна, м.н.с. [*Mariya Yu. Zvyaglova*, Junior Research Associate]; e-mail: zwmr306@mail.ru, SPIN-код: 6119-5774, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7937-2346>

Чернова Марина Евгеньевна, к.м.н. [*Marina E. Chernova*, MD, PhD]; e-mail: m.chernova@mknc.ru, SPIN-код: 1053-0790, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-1723>

Парфёнов Асфольд Иванович, д.м.н., профессор [*Asfold I. Parfenov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: asfold@mail.ru, SPIN-код: 5142-3632, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>