

# Особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов с саркоидозом органов дыхания

Моногарова Н.Е., д.мед.н., зав. кафедрой факультетской терапии им. А.Я.  
Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк

Бородий К.Н., к.мед.н., доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я.  
Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк

Пацкань И.И., д.мед.н., профессор кафедры анатомии человека им. проф. Н.Д.  
Довгялло ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк

Ступаченко Д.О., торакальный хирург, заместитель главного врача по  
хирургической помощи ДОКТМО МЗ ДНР, г. Донецк

Зейналова А.А., врач-пульмонолог пульмонологического  
отделения ДОКТМО МЗ ДНР, г. Донецк

Республиканская научно-практическая интернет-конференция

«Особенности течения и исхода коронавирусной инфекции у больных с хронической патологией органов дыхания»

г. Донецк, 04.05.2023.

# **АКТУАЛЬНОСТЬ**

- ✓ **Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, поставила перед мировым медицинским сообществом целый ряд проблем.**
- ✓ **Исход COVID-19 во многом зависит от наличия у пациента сопутствующих заболеваний.**
- ✓ **Сочетание саркоидоза и COVID-19 может существенно отягощать состояние пациента, особенно при наличии предшествующих обширных поражений легких. COVID-19 при саркоидозе IV стадии может провоцировать дальнейшие фиброзные изменения.**

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

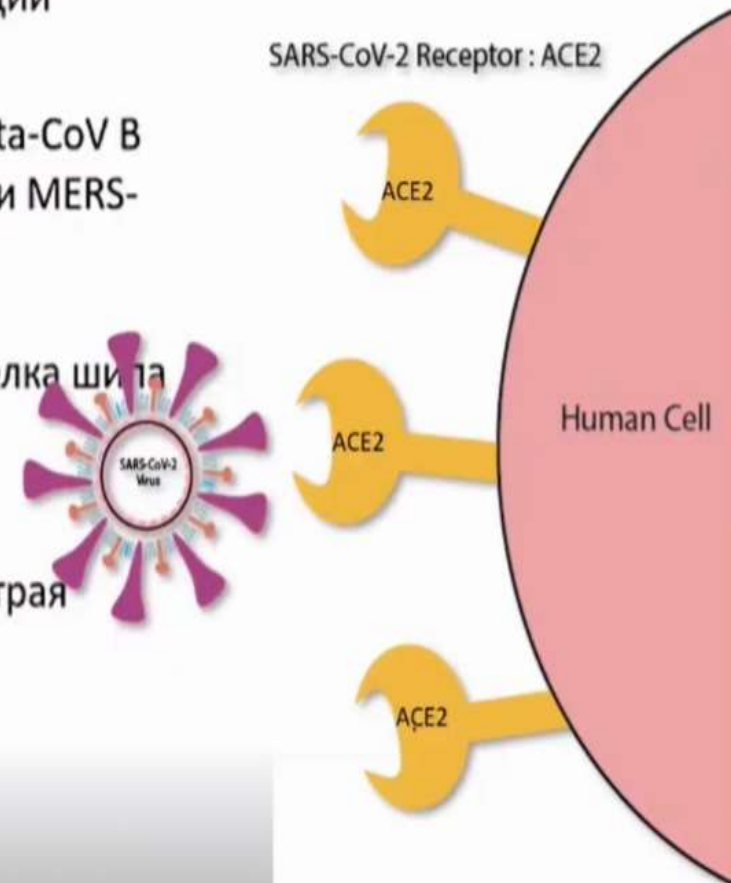
**SARS-CoV-2** (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – новый штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019 г. и вызывающий опасное инфекционное заболевание - COVID-19.

Одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CoV В семейства коронавирусов; II группа патогенности (как SARS-CoV и MERS-CoV)

SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2 после активации белка шипа трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2

**COVID-19** (COronaVirus Disease 2019) - потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2

**80% бессимптомное и легкое течение**

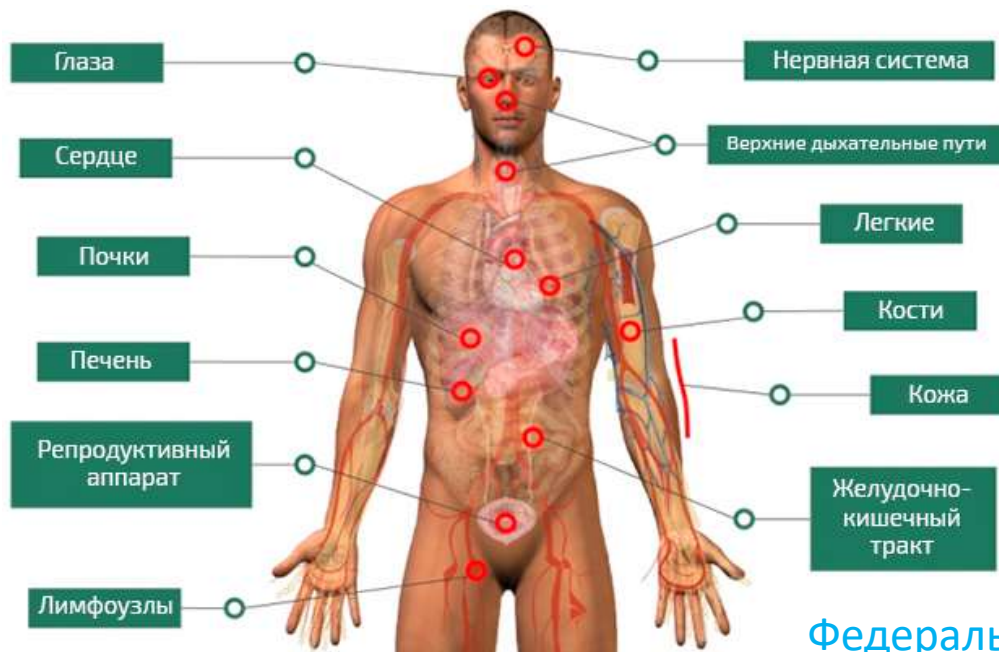


Hoffmann M, et al. Cell. March 5, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [epub ahead of print].

Zhao Y, et al. bioRxiv. January 26, 2020. doi: 10.1101/2020.01.26.919985

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Саркоидоз** является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа).



# **ФЕНОТИПЫ (ОСОБЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ) САРКОИДОЗА**

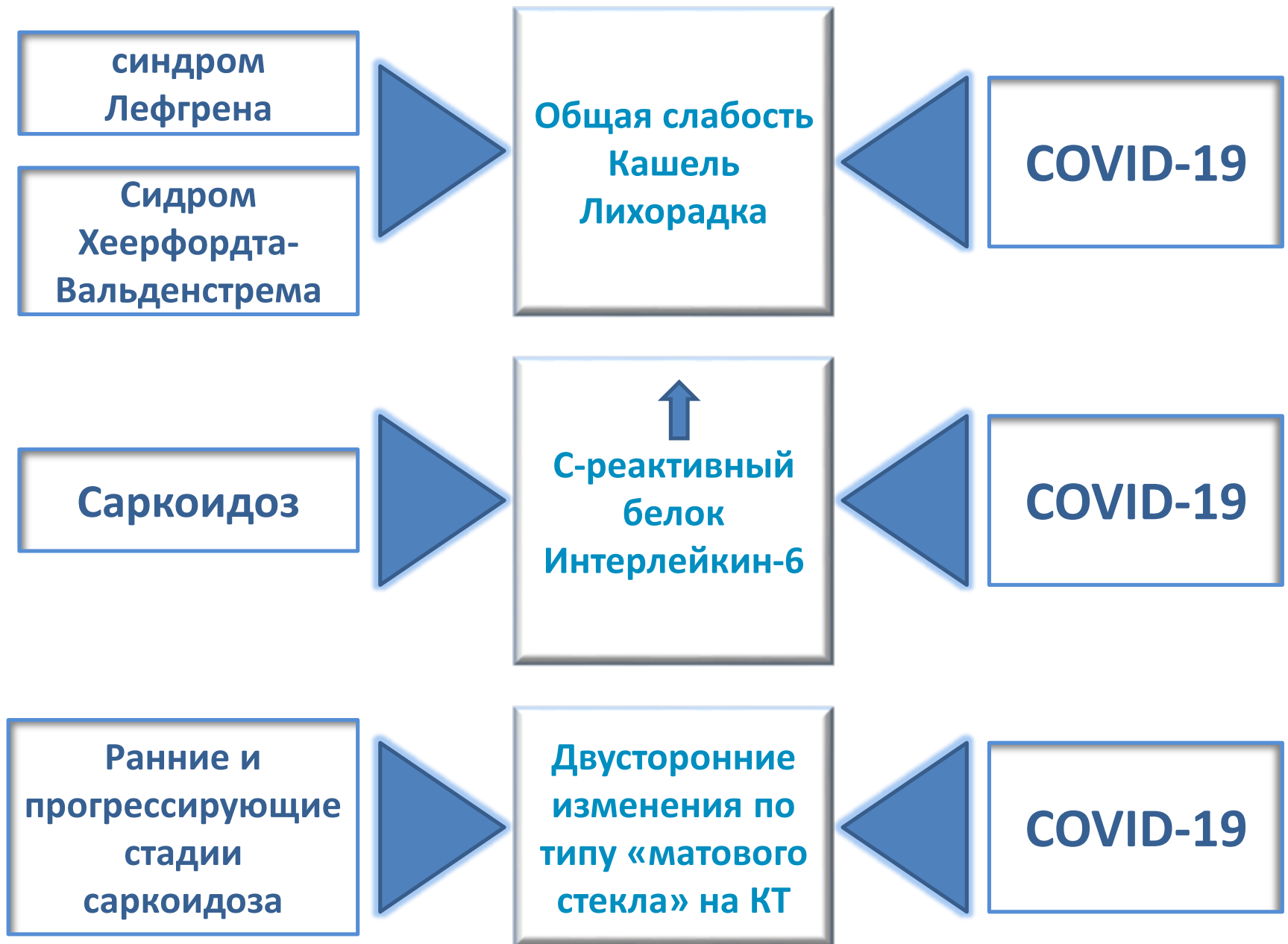
## **По локализации**

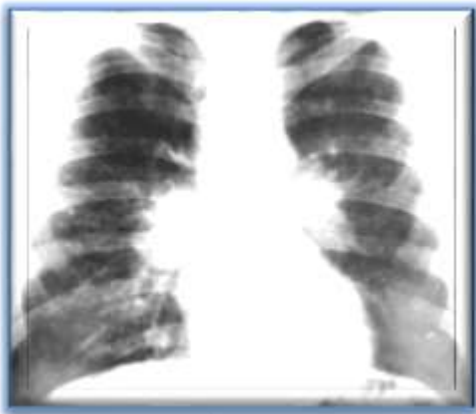
- Классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений
- С преобладанием внелегочных поражений
- Генерализованный

## **По особенностям течения**

- С острым началом заболевания (синдромы Лефгрена, Хеерфордта-Вальденстрема и др.)
- С изначально хроническим течением.
- Рецидив
- Саркоидоз у детей в возрасте до 6 лет
- Саркоидоз, рефрактерный к лечению

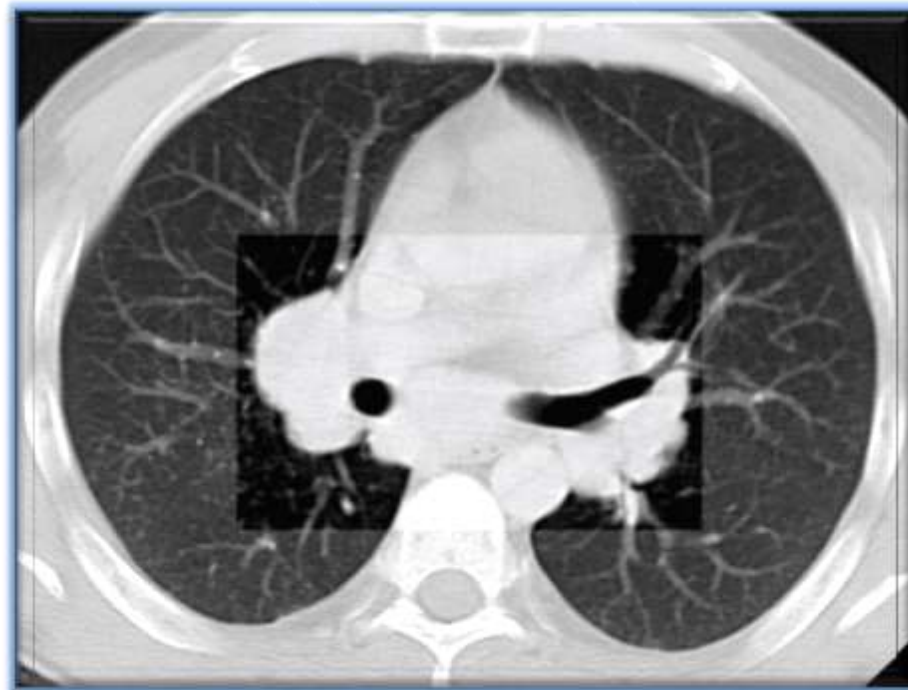
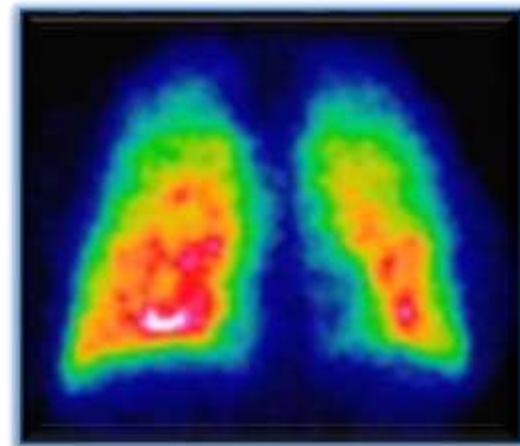
# ОБЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САРКОИДОЗА И COVID-19





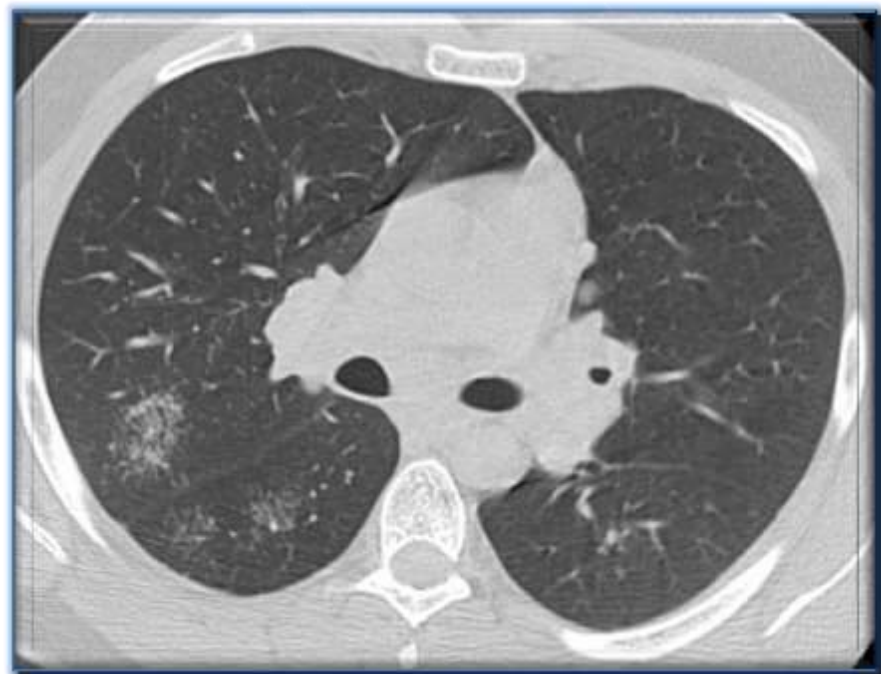
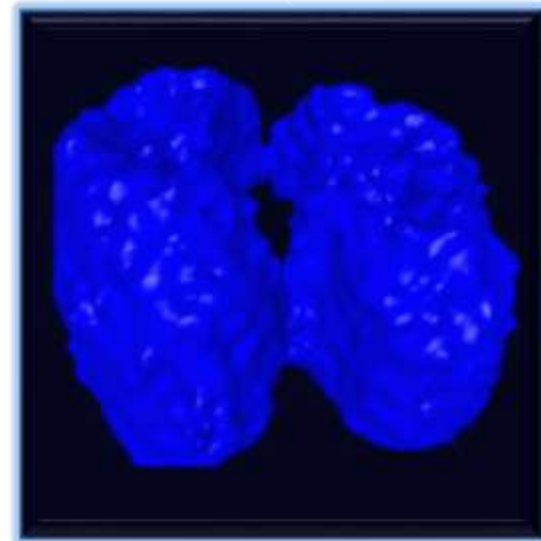
# Саркоидоз

## I стадия



# Саркоидоз

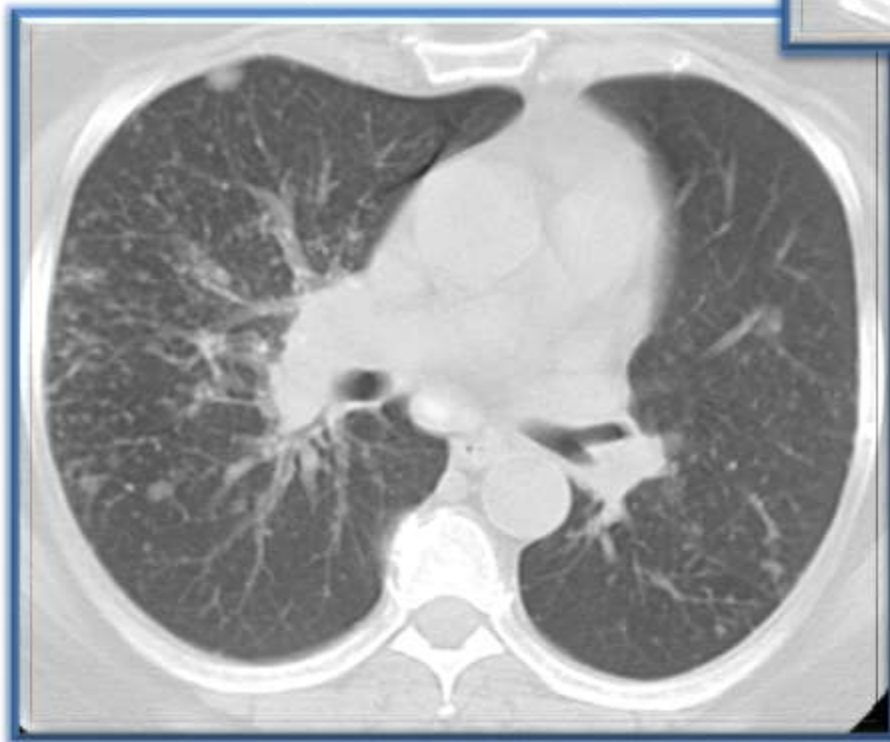
*переход во II стадию,  
медиастинально-легочную*





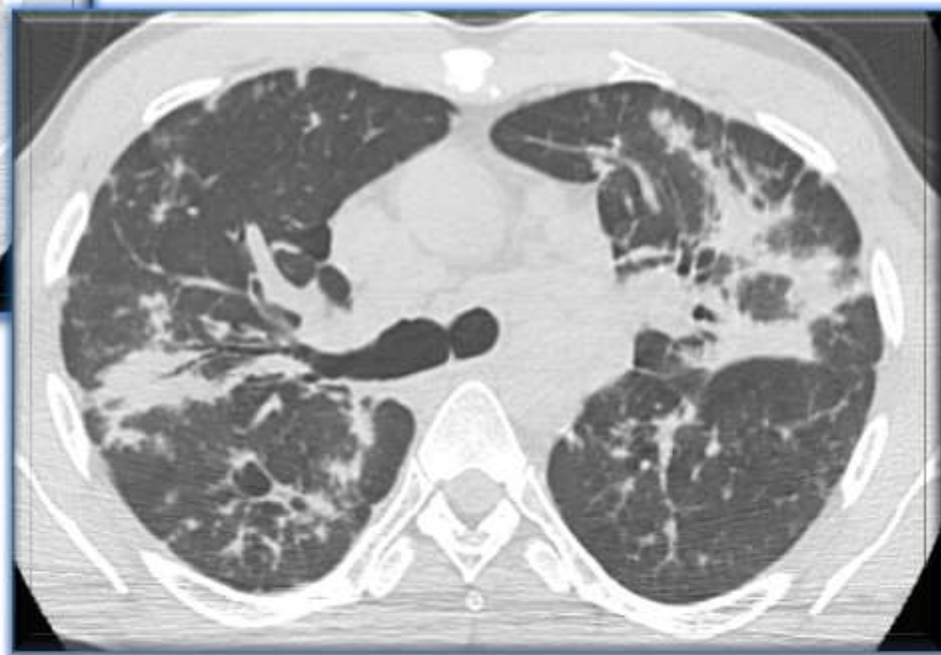
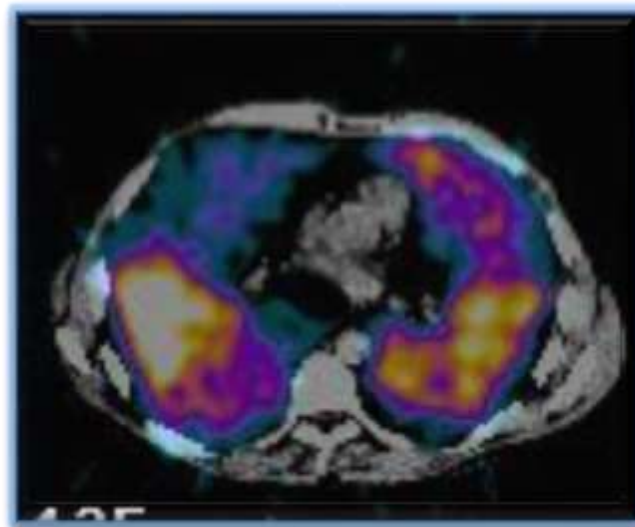
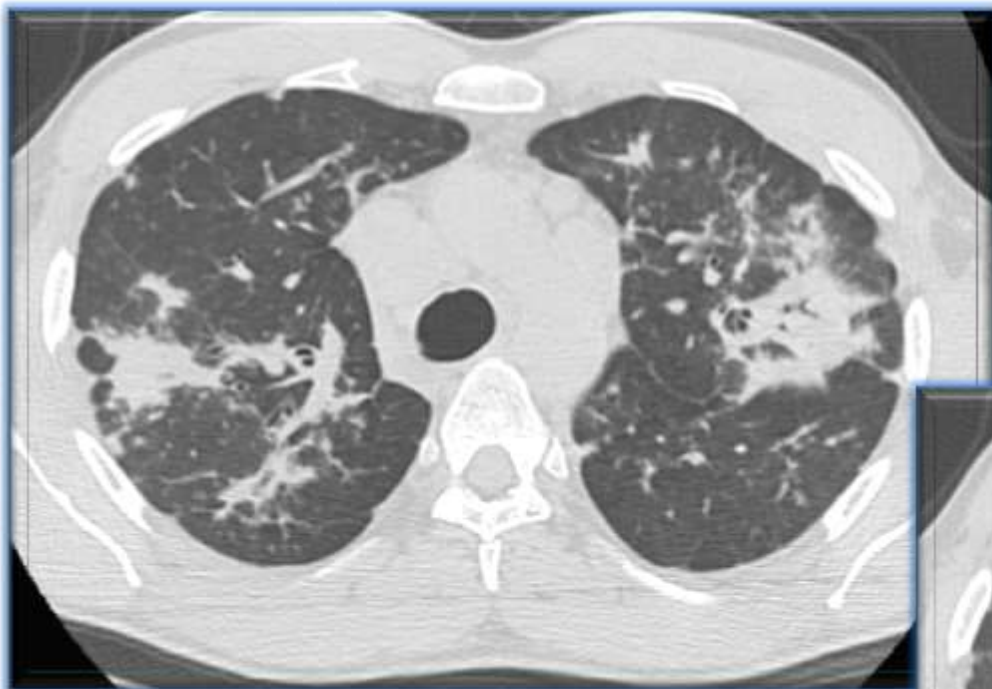
# Саркоидоз

## II стадия



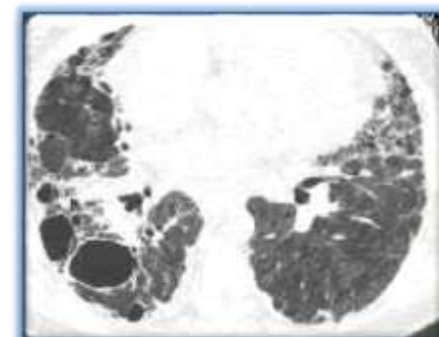
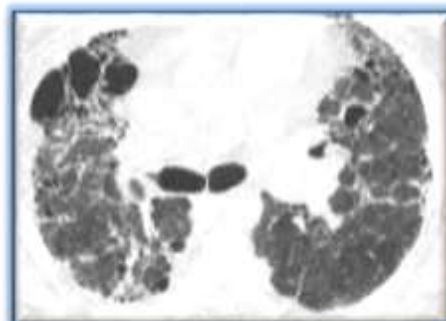
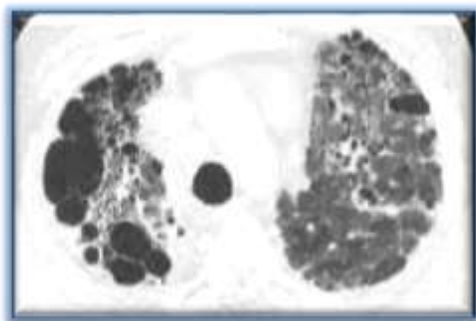
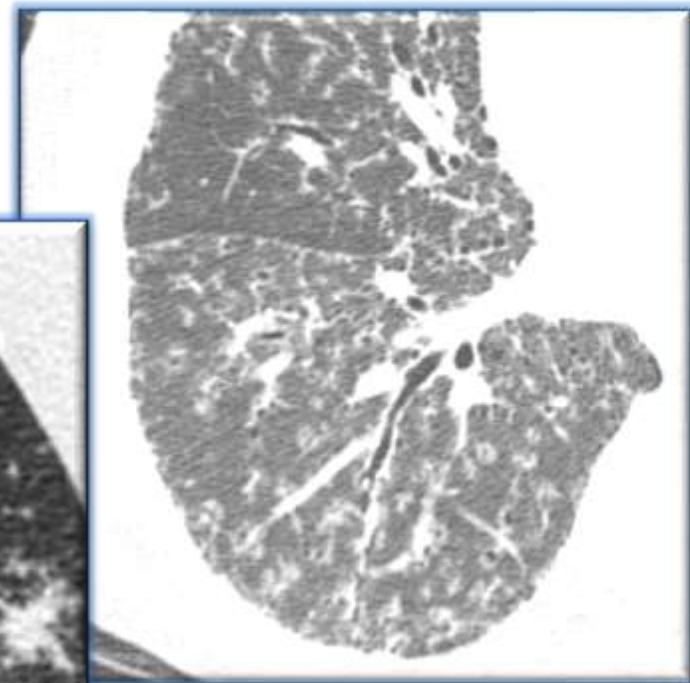
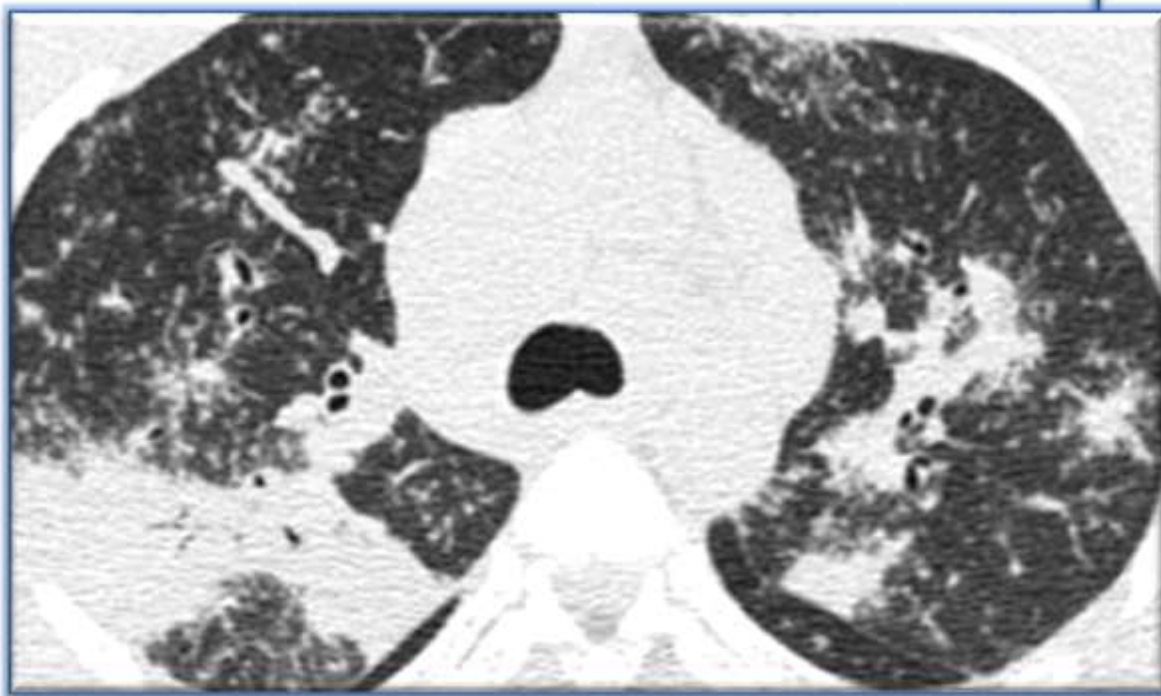
# Саркоидоз

## III стадия



# Саркоидоз

## IV стадия

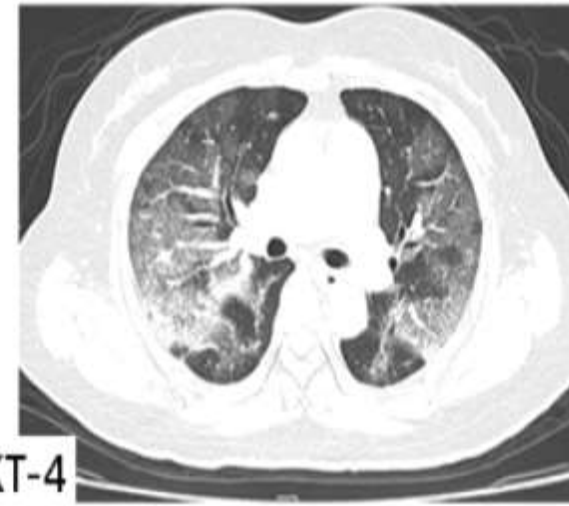
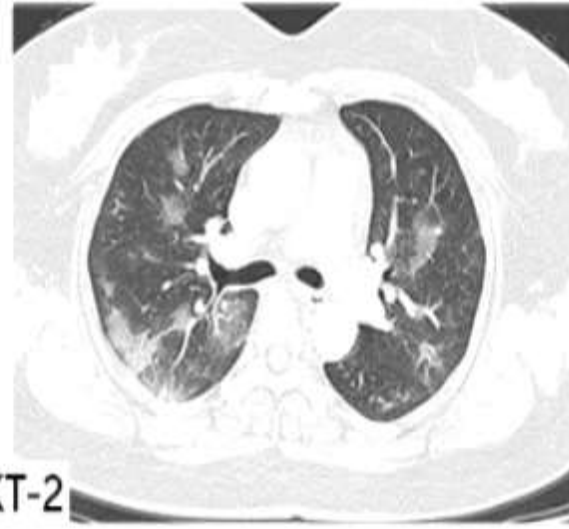


# **КЛАССИФИКАЦИЯ САРКОИДОЗА, ОСНОВАННАЯ НА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

**Стадия                      Рентгенологическая картина                      Частота**

<b>0</b>	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	<b>5%</b>
<b>I</b>	Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; паренхима легких не изменена.	<b>50%</b>
<b>II</b>	Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы легких.	<b>30%</b>
<b>III</b>	Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов.	<b>15%</b>
<b>IV</b>	Необратимый фиброз легких.	<b>20%</b>

# ***ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ***



# **СТЕПЕНЬ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ**

**КТ-0** — отсутствие признаков вирусной пневмонии;

**КТ-1** — легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25%;

**КТ-2** — умеренная пневмония, поражено 25-50% легких;

**КТ-3** — среднетяжелая пневмония, поражено 50-75% легких;

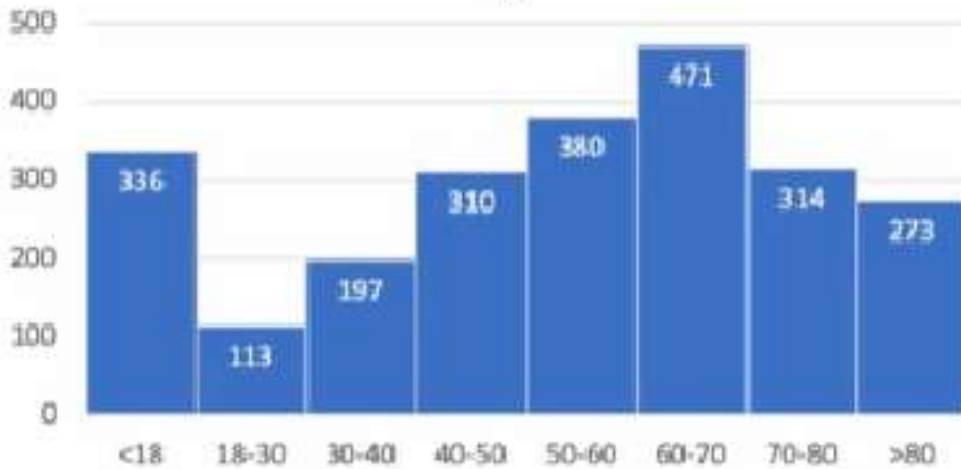
**КТ-4** — тяжелая форма пневмонии, поражено >75% легких.

# ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

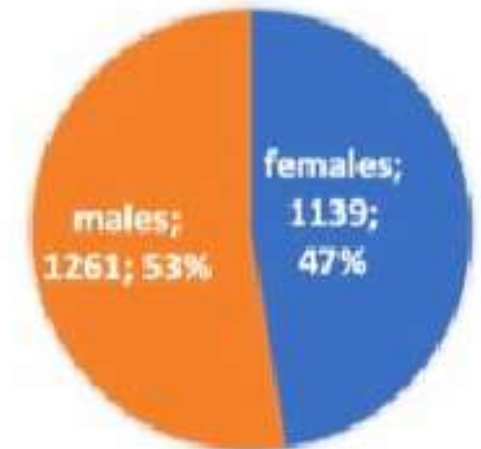
## С COVID-19

**SARSTer - baseline demographic characteristics, n=2400**

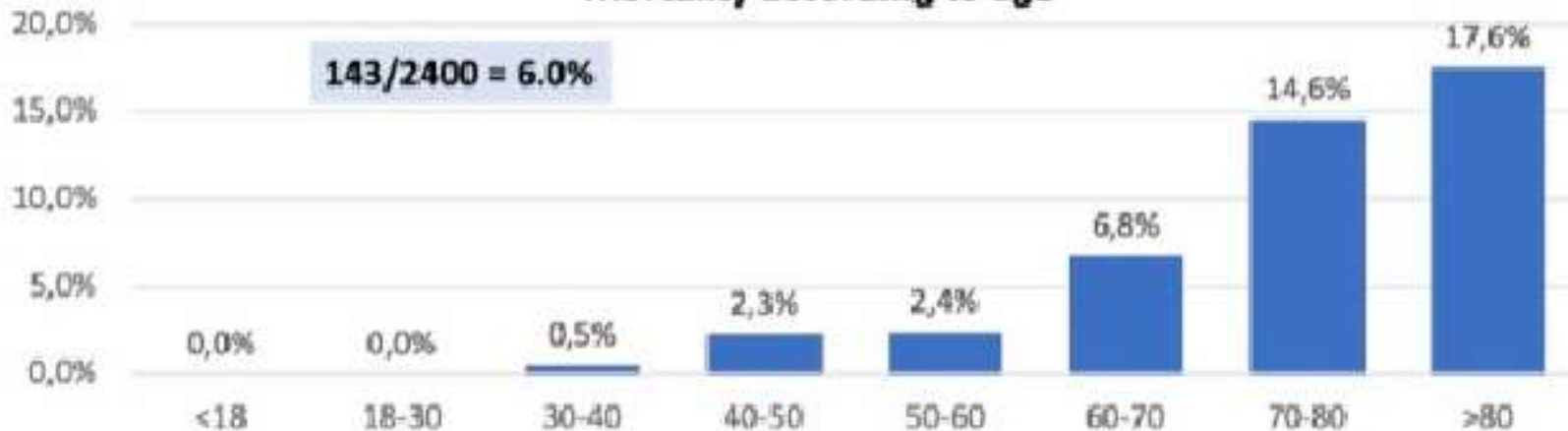
**Age**



**Gender**

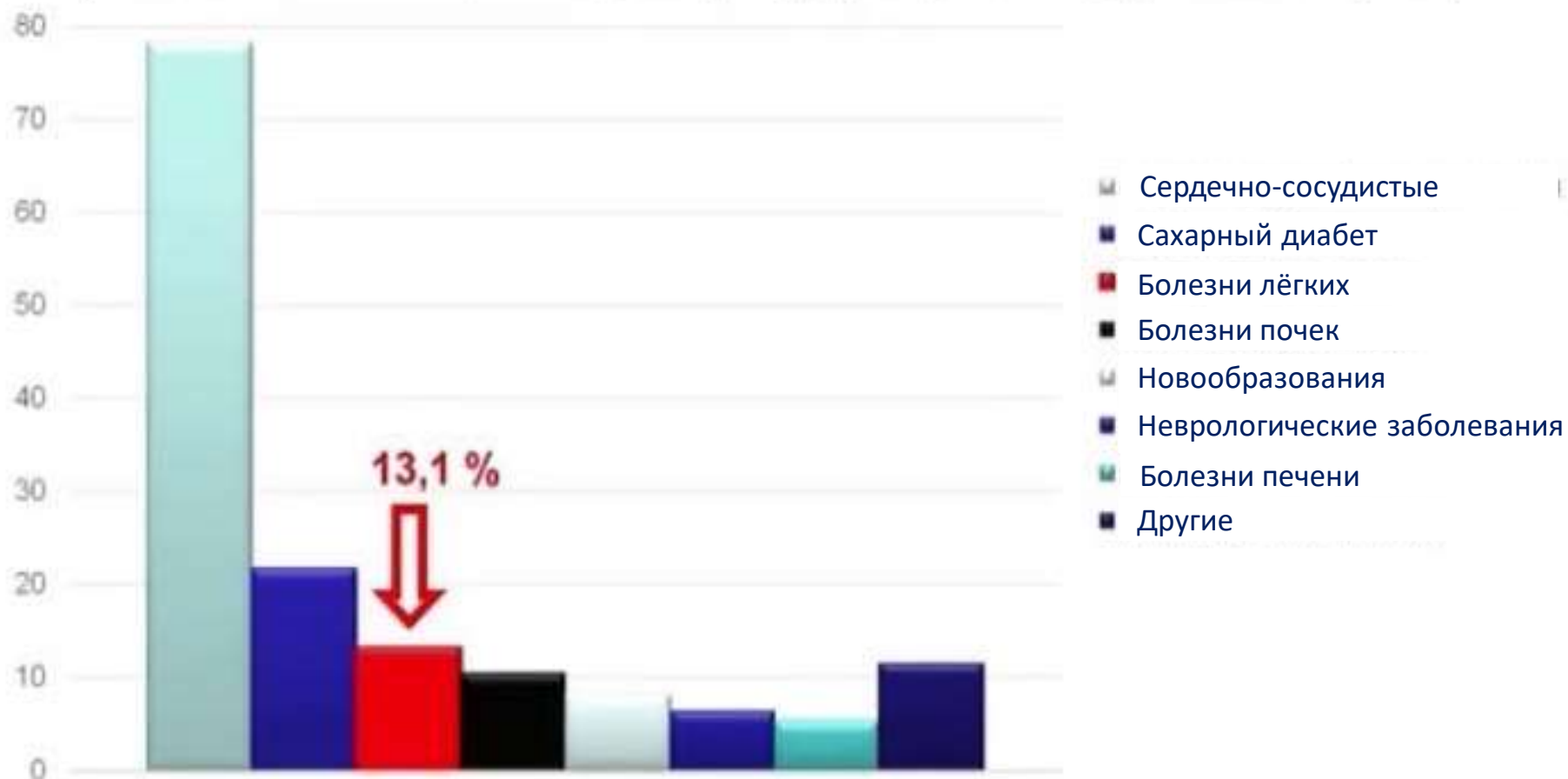


**Mortality according to age**



# СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ – ФАКТОР РИСКА ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Процент пациентов с сопутствующей патологией среди умерших от COVID-19





# ВСТРЕЧАЕМОСТЬ СИМПТОМОВ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

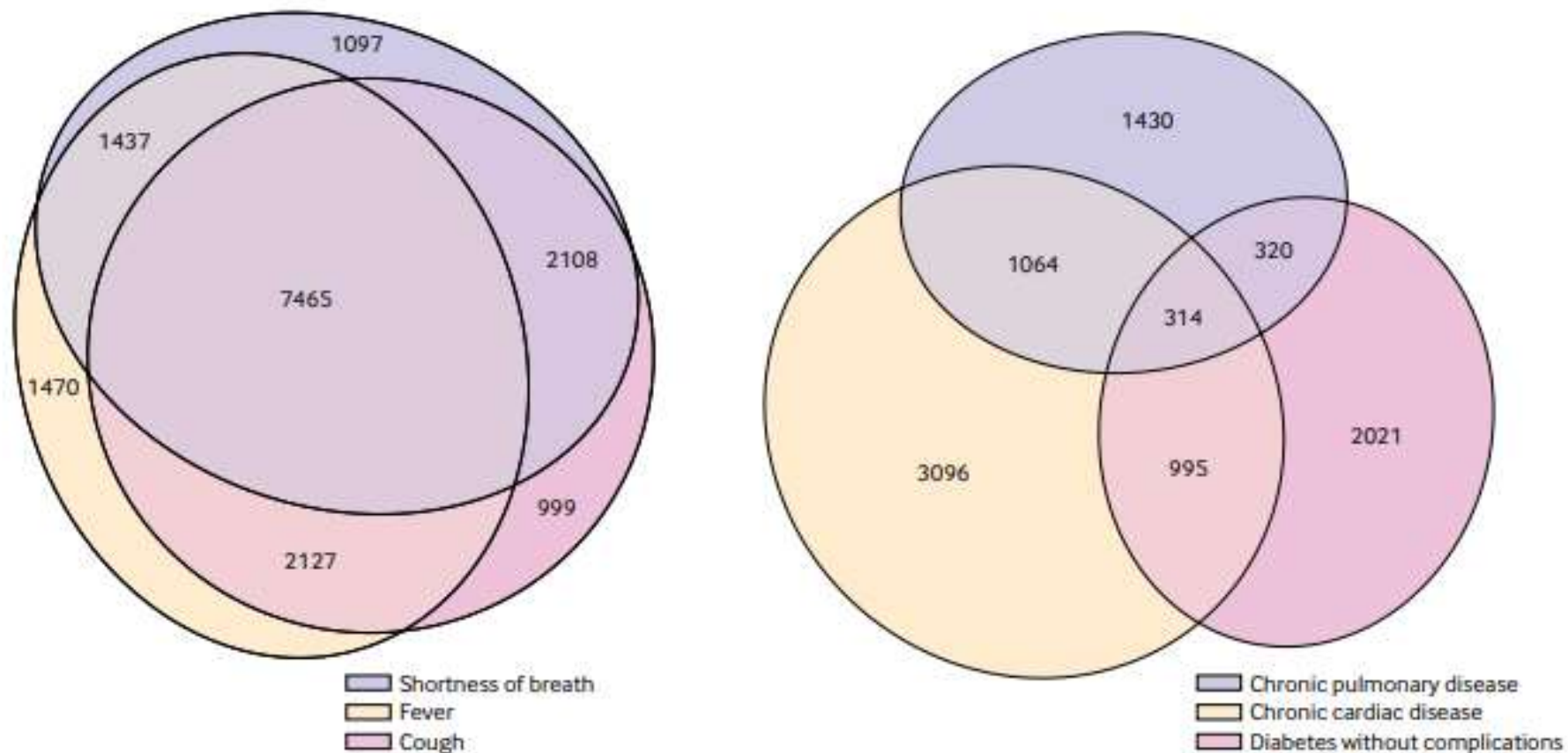


Fig 2 | Presenting symptoms and comorbidities in patients in hospital with coronavirus disease 2019 (covid-19). Top left panel: symptoms by frequency of presentation (see table E1 for values); lower left panel: scaled Euler diagram of overlap of commonest symptoms; top right panel: comorbidities by frequency (see table 1 for values); lower right panel: scaled Euler diagram of overlap of commonest comorbidities

# Опросник FSR

(Фонд исследования саркоидоза:  
<https://www.stopsarcoidosis.org/covid-19/>)



- Пациенты с саркоидозом в большей степени подвержены риску заражения COVID-19?
- Сочетание саркоидоза и COVID-19 – а priori плохой прогностический знак?
- Прием преднизолона или других иммунодепрессантов в рамках терапии саркоидоза сопряжен с высоким риском при инфицировании COVID-19?
- Предупреждает ли прием гидроксихлорохина инфицирование COVID-19 у пациентов с саркоидозом?

# Анонимный опросник FSR для пациентов с саркоидозом

- Возраст
- Пол
- Расовая принадлежность
- Страна проживания
- Вакцинировались ли Вы от гриппа в этом году?
- Вакцинировались ли Вы от COVID-19?
- Был ли у Вас факт инфицирования COVID-19?
- Был ли диагностирован COVID-19 у лиц в Вашем ближайшем окружении?
- Вы медицинский работник?
- Наличие сопутствующих заболеваний: саркоидоз, ХОБЛ/бронхиальная астма, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, онкологические заболевания или др. (возможно несколько ответов)
- Укажите локализацию поражений при саркоидозе в Вашем случае (возможно несколько ответов)
- Принимали ли Вы когда-либо в прошлом препараты для лечения саркоидоза? (указать, какие и дозировку)
- Принимаете ли Вы сейчас препараты для лечения саркоидоза или принимали их в течение предшествующих 3-х месяцев? (указать, какие и дозировку)



# Опросник FSR

Более 1600 пациентов

Предварительные данные (отношение рисков с доверительным интервалом 95%)



- Уровень инфицирования COVID-19 среди лиц, страдающих саркоидозом, а также частота госпитализаций не имеют существенных отличий от таковых в среднем в популяции.
- Прием преднизолона или других иммунодепрессантов в рамках терапии саркоидоза не сопряжен с более высоким риском при инфицировании COVID-19.
- Прием гидроксихлорохина (плаквенила) пациентами с саркоидозом не предупреждает инфицирование COVID-19, но и не оказывает негативного влияния на течение новой коронавирусной инфекции.



# **ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА**

**Саркоидоз легких + COVID-19**



**Группа риска**

- Пожилой возраст (особенно в сочетании с избыточным весом)
- Среднетяжелое или тяжелое течение саркоидоза с наличием фиброзных изменений в легких и/или дыхательной недостаточности по данным спирометрии



**Ранняя госпитализация**

- Дополнительная оксигенотерапия
- Защитная механическая вентиляция легких (аналогично как при остром респираторном дистресс-синдроме)
- Прон-позиция
- Поддерживающая терапия, кортикостероиды, антифибротические ЛС



# **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**

- ✓ Биологическая терапия – ингибиторы ИЛ-6
- ✓ Противомаларийные препараты
- ✓ Глюкокортикостероиды
- ✓ Цитостатические препараты



# ИНГИБИТОРЫ ИЛ-6



↑ ИЛ-6 при саркоидозе



воздействие на ИЛ-6 и антиJAK-терапия при рефрактерном саркоидозе – перспективный вариант терапии



Эффективность применения тоцилизумаба при тяжелом саркоидозе, рефрактерном к гормональной терапии

Sharp M. et al. 2019

↑ ИЛ-6 – одна из причин «цитокинового шторма» при COVID-19 и мишень для его блокирования



Раннее назначение тоцилизумаба при тяжелом течении COVID-19 – независимый предиктор выживаемости в стационаре

Morrison A. R. et al. 2020

# **ИНТЕРФЕРОН- $\alpha$ 2b И УМИФЕНОВИР (ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА)**

## **COVID-19**

Интерферон- $\alpha$ 2b  
при нетяжелом  
течении COVID-19  
способствует  
снижению уровня  
интерлейкина-6  
и С-реактивного  
белка

↓  
↑ выздоровление  
↓ летальность

**ИНТЕРФЕРОН- $\alpha$ 2b  
И  
УМИФЕНОВИР**

## **Саркоидоз**

Интерфероны участвуют  
в процессе  
гранулемообразования



✓ развитие саркоидоза и  
саркоидоподобных  
реакций

✓ ↑ образование  
неказеозных гранулем



# КОРРЕКЦИЯ ТЕРАПИИ

## ПРИ КЛИНИЧЕСКИ СТАБИЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА

- ✓ Постепенное уменьшение дозы глюкокортикостероидов до минимально эффективной
- ✓ Уменьшение дозы цитостатических препаратов
- ✓ Прием противомаларийных препаратов (гидроксихлорохин) – продолжать (однако он не обеспечивает защиты от COVID-19)
- ✓ Проведение биологической терапии (тоцилизумаб, инфликсимаб, адалимумаб и др.) – снижение дозы и увеличение интервалов между введениями препаратов.

Пример:

*инфликсимаб прием 1 раз в 6-8 недель вместо ежемесячного приема или*

*прием из расчета 3 мг/кг вместо 5 мг/кг массы тела*





*При легких формах саркоидоза, без снижения показателей функции дыхания, у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, не выявлено дополнительных рисков в условиях пандемии COVID-19.*

# КОРРЕКЦИЯ ТЕРАПИИ

## ПРИ САРКОИДОЗЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ

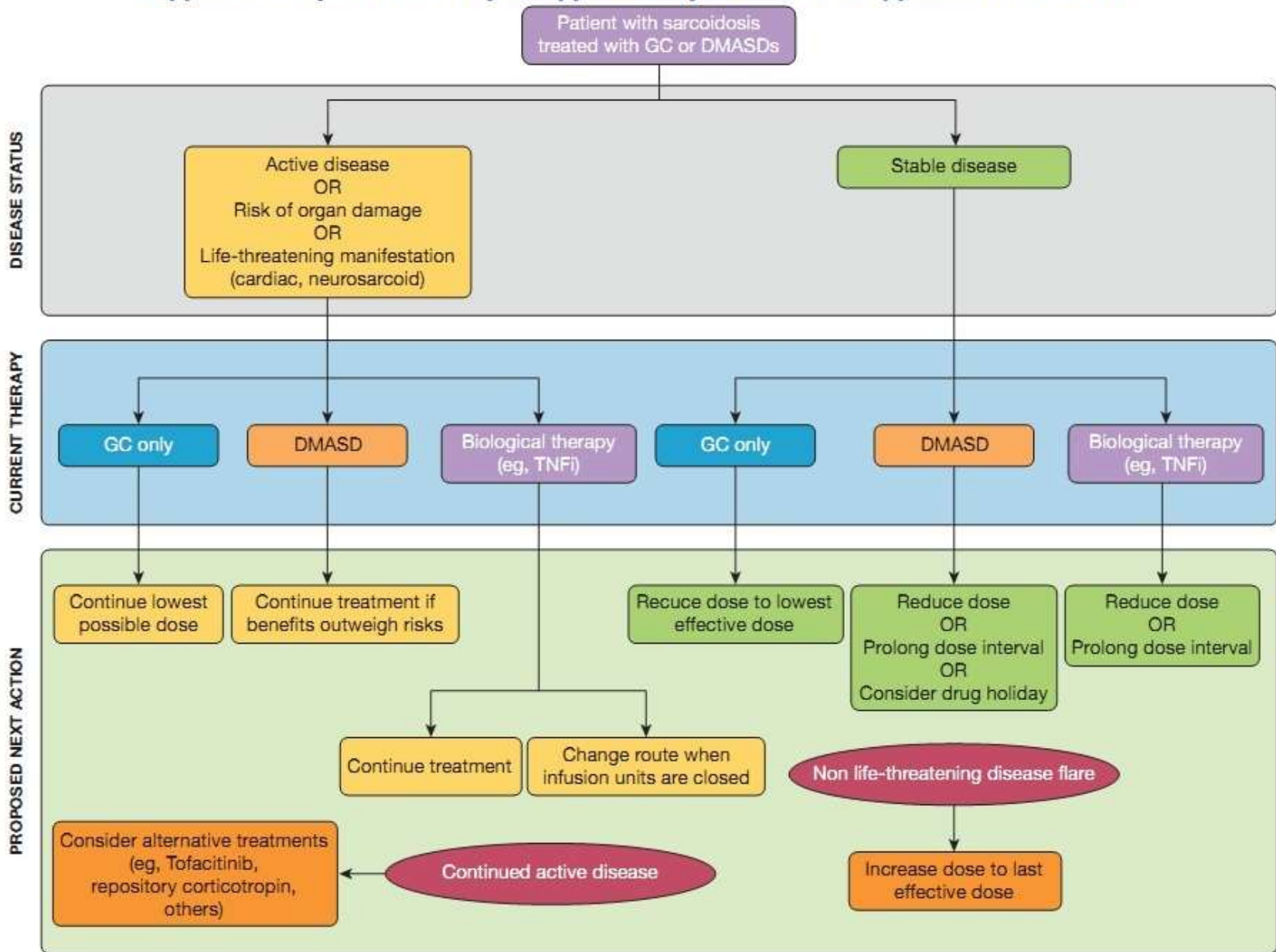
- ✓ Продолжить применение минимально необходимой дозы глюкокортикостероидов
- ✓ Продолжить прием цитостатических препаратов, если польза превосходит риск
- ✓ Если контроль над саркоидозом важнее, чем риск инфицирования, биологическую терапию (антиФНО и др.) – не прекращать
- ✓ Применение ингибиторов цитокинов, по крайней мере частично, защищает от SARS-CoV-2 и ее тяжелых проявлений

 *Назначение глюкокортикостероидов при прогрессирующем и/или полиорганном саркоидозе – единственный метод лечения, одобренный FDA*

 *По сравнению с гормональной терапией биологические препараты сопряжены с меньшими рисками при COVID-19*

 *Применение пентоксифиллина и витамина E коррекции не требует*

# Ведение пациентов с саркоидозом в условиях пандемии COVID-19



Swiss N. J. et al., 2020

Figure 1 – Proposed management algorithm of immunosuppression for sarcoidosis during the COVID-19 pandemic. Our recommended approach for two types of patients is depicted: the clinically stable patient who is in remission with therapy, and the patient with continued, active disease or organ dysfunction requiring continued immunosuppression. Details are given in the text. COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; DMASD = disease-modifying antisarcoïd drug; GC = glucocorticoid; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor.



## **СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

На базе пульмонологического отделения ДОКТМО наблюдались 145 пациентов с саркоидозом органов дыхания. Из них коронавирусная инфекция была диагностирована у 47:

8 пациентов находились на стационарном лечении: в отделении реанимации – 4 пациента с сатурацией 63–65%, коронавирусная пневмония КТ-3, 18 – в терапевтическом отделении с сатурацией 97-98%, КТ-2.

Остальные пациенты получали лечение амбулаторно. У 10 из них была диагностирована коронавирусная пневмония КТ-1 (поражение легких менее 25%).

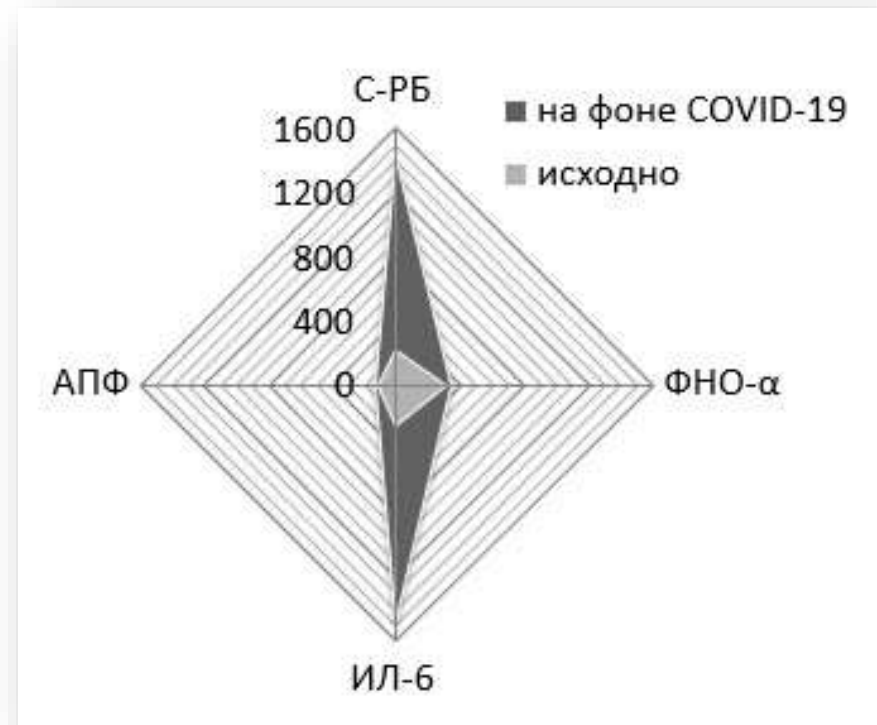
У оставшихся пациентов пневмония диагностирована не была, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки рецидивов саркоидоза не выявлено.



# СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Исходно у пациентов с саркоидозом органов дыхания на фоне инфекции COVID-19 отмечалось повышение:

- **ФНО- $\alpha$**  – до  $20,02 \pm 2,11$  пг/мг (референсные значения –  $\leq 6$  пг/мг);
- **ИЛ-6** – до  $50,23 \pm 1,12$  пг/мг (референсные значения –  $\leq 3,4$  пг/мг);
- **АПФ** –  $69,25 \pm 2,67$  Ед/л (референсные значения – 8-52 Ед/л);
- **С-РБ** –  $71,09 \pm 1,04$  мг/л (референсные значения – 0-5 мг/л).



*Степень отличий показателей маркеров системного воспаления и активности процесса у больных саркоидозом органов дыхания исходно и на фоне заболевания COVID-19 в сравнении со значениями верхней границы нормы, которые приняты за 100% (%)*



## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1**

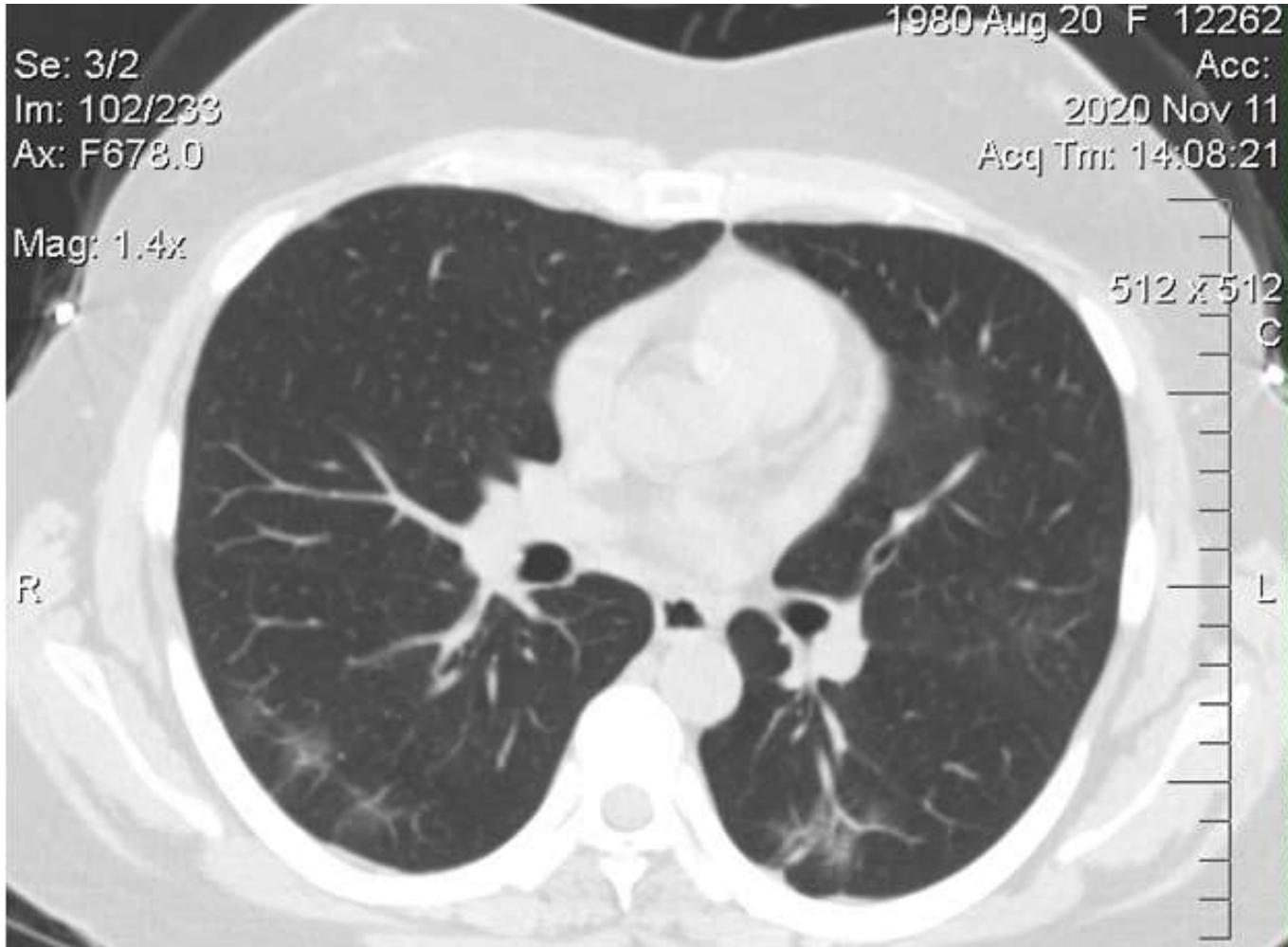
**Пациентка К., 42 лет, болет саркоидозом на протяжении 2,5 лет. Диагноз подтвержден морфологически. В качестве базисной терапии получала метилпреднизолон. Поддерживающая доза – 8 мг/сут. В октябре 2020 г. была диагностирована коронавирусная инфекция, двусторонняя пневмония, КТ-2. Сатурация 97%. Лечилась в инфекционном отделении.**

**В настоящий момент состояние удовлетворительное. При контрольной КТ ОГК рецидива саркоидоза нет.**



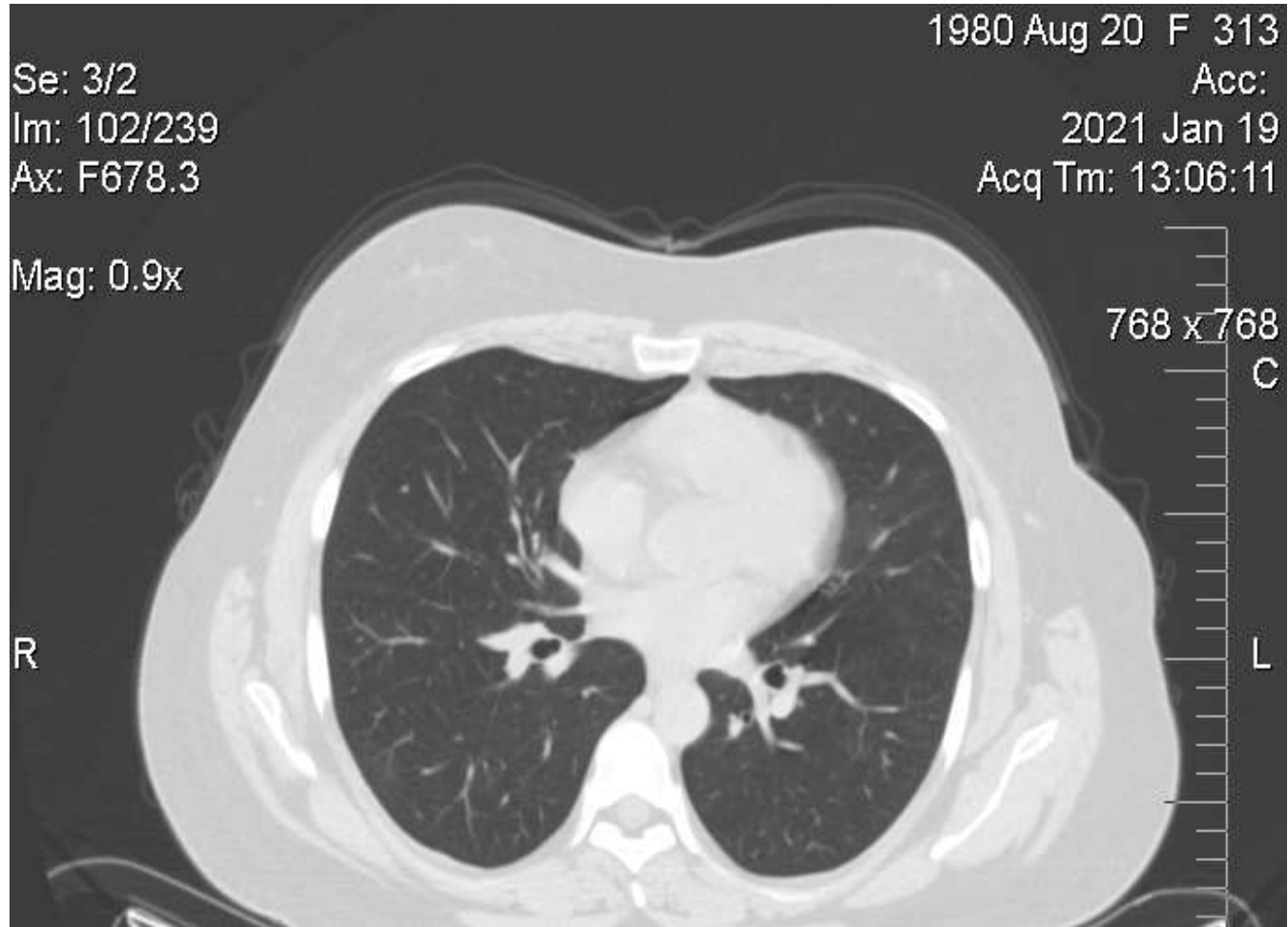


# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1





# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1







## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

Пациентка П., 45 л., болеет саркоидозом с 2013 г. Диагноз подтвержден морфологически.

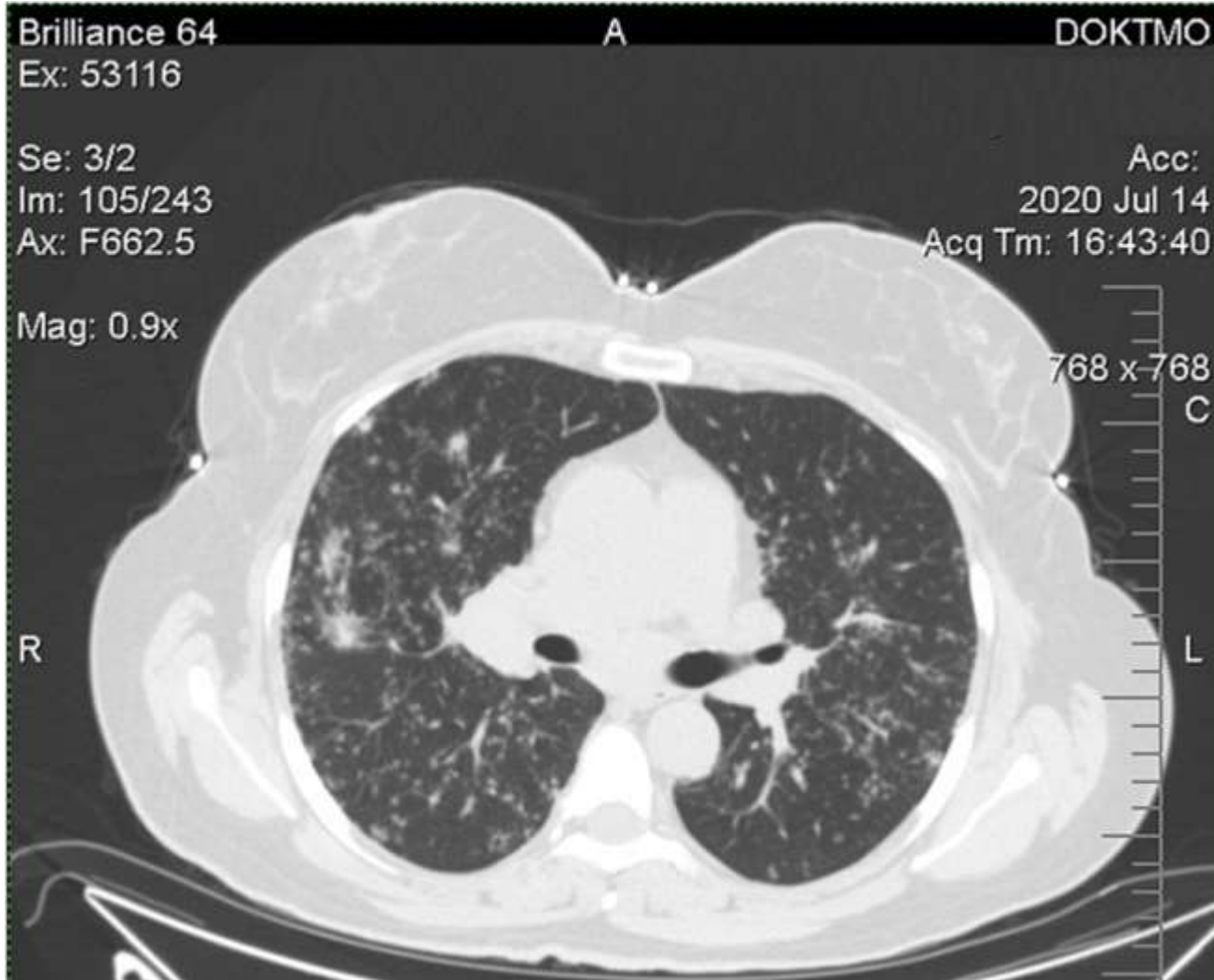
Получала метилпреднизолон, затем в связи с неэффективностью базисной терапии был добавлен метотрексат → последние два года иммуносупрессивная терапия включает: метилпреднизолон 12 мг/сут.+ метотрексат 10 мг 1 р./нед.

С июня 2020 г. пациентка стала отмечать общую слабость, недомогание, периодически – сухой кашель. Сатурация 89-90%. В декабре 2020 г. при обследовании на АТ кл. Ig G к коронавирусу получен результат – 11,6 (норма – до 0,8). Лечилась в г. Донецке в инфекционном отделении. Выписана с улучшением. Контрольная КТ ОГК выполнена через 1 мес. после выписки из стационара.





# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2





## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №3

Пациент Г., 83 лет, болел саркоидозом с 2013 г. (диагноз подтвержден морфологически), однако лимфаденопатия наблюдалась значительно раньше. Получал метилпреднизолон 8 мг/сут. Из сопутствующих заболеваний: ИБС, мерцательная аритмия. В декабре 2021 г. – инфицирован SARS-CoV-2 (отягощенный эпид. анамнез). В тяжелом состоянии был доставлен реанимационное отделение инфекционной больницы г. Донецка (сатурация – 70%). Несмотря на проводимую терапию, пациент умер.





# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №3





# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №3



## ***ЗАКЛЮЧЕНИЕ***

В роли предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с саркоидозом следует рассматривать:

- тяжелые формы саркоидоза, исходно характеризующиеся выраженной дыхательной недостаточностью;
- прием больными в качестве базисной терапии саркоидоза высоких доз иммуносупрессивных препаратов.



**Благодарим за внимание!**