



# Случай тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких

Л.А.Акулкина<sup>1</sup> ✉, М.Ю.Бровко<sup>1</sup>, А.А.Щепалина<sup>1</sup>, В.И.Шоломова<sup>1</sup>, А.А.Китбальян<sup>1,2</sup>, А.С.Моисеев<sup>1,2</sup>, П.П.Потапов<sup>1,2</sup>, С.В.Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

## Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — группа нозологий, объединяющая множество диффузных паренхиматозных патологий легких, которые в своем исходе могут приводить к развитию фиброза. Течение всех вариантов ИЗЛ может осложняться развитием инфекционных обострений; чаще это происходит при хронических фиброзирующих формах. В настоящее время имеются ограниченные данные о течении COVID-19 у пациентов с прогрессирующими интерстициальными заболеваниями легких. В клиническом наблюдении представлен случай инфекции COVID-19 у пациентки, страдающей интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками и прогрессирующим легочным фиброзом. Обсуждаются особенности заболевания в данной группе больных, а также направления для проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** COVID-19, интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическая экспертиза.** В связи с неинтервенционным и ретроспективным характером исследования письменное согласие не было взято.

**Финансовая поддержка.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Щепалина А.А., Шоломова В.И., Китбальян А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Моисеев С.В. Случай тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 763–769. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-763-769

## A case of severe COVID-19 in a patient with progressive fibrosing interstitial lung disease

Larisa A. Akulkina<sup>1</sup> ✉, Mikhail Yu. Brovko<sup>1</sup>, Anastasiya A. Shchepalina<sup>1</sup>, Viktoriya I. Sholomova<sup>1</sup>, Aram A. Kitbalyan<sup>1,2</sup>, Alexey S. Moiseev<sup>1,2</sup>, Pavel P. Potapov<sup>1,2</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskye gory 1, Moscow, 119992, Russia

## Abstract

Interstitial lung diseases (ILDs) is a wide group of diffuse parenchymal lung diseases that can lead to interstitial pulmonary fibrosis. Clinical course of all ILDs, in particular with chronic fibrosing phenotype, can be complicated by an acute exacerbation caused by infection. Today, data about clinical course of COVID-19 in patients with progressive interstitial lung diseases is limited. In this case we described the course of COVID-19 infection in a patient with an interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) and a progressive pulmonary fibrosis (PPF). We also discussed the typical features of COVID-19 in this population and the directions for further research.

**Key words:** COVID-19, interstitial lung disease, pulmonary fibrosis.

**Conflicts of interests.** The authors declare they have no conflicts of interests.

**Ethical expertise.** Due to non-interventional and retrospective design of the study, the patients did not sign a written informed consent.

**Funding.** The study had no sponsor support.

For citation: Akulkina L.A., Brovko M.Yu., Shchepalina A.A., Sholomova V.I., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Moiseev S.V. A case of severe COVID-19 in a patient with progressive fibrosing interstitial lung disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 763–769 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-763-769

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — группа нозологий, объединяющая множество диффузных паренхиматозных патологий легких, которые в ис-

ходе могут приводить к формированию фиброза [1]. Основными звеньями патогенеза ИЗЛ являются воспалительная инфильтрация интерстиция, чрезмерное

отложение компонентов соединительнотканного матрикса и развитие фиброзных изменений. Клинически ИЗЛ наиболее часто проявляются одышкой, малопродуктивным кашлем и дыхательной недостаточностью (ДН) [2]. В рентгенологической диагностике данной патологии в основном используется компьютерная томография (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки (ОГК). Типичными КТ-признаками ИЗЛ являются диффузные и очаговые уплотнения по типу «матового стекла», ретикулярные изменения, кисты и развитие фиброза с формированием картины «сотового легкого» [3, 4].

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является первично фиброзирующим вариантом ИЗЛ и характеризуется прогрессирующим течением с развитием интерстициального легочного фиброза без предшествующего выраженного воспаления. Среди других подгрупп ИЗЛ выделяется форма, отличающаяся неблагоприятным прогнозом вследствие плохого ответа на иммуносупрессивную терапию и развитием фиброзных изменений на месте предшествующего воспаления, — прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ). Существуют следующие факторы риска развития ПЛФ: мужской пол, старший возраст, исходно низкие значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$ ) при установлении диагноза, а также гистологический и рентгенологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [5, 6]. В настоящее время в терапии пациентов с ПЛФ в целях торможения прогрессирования легочного поражения применяется антифибротическая терапия нинтеданибом, препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназ, ранее одобренным для использования при ИЛФ [7].

Течение всех типов ИЗЛ, чаще фиброзирующих форм, может осложняться обострениями, характеризующимися быстрым нарастанием ДН и развитием острого респираторного дистресс-синдрома, требующего инвазивной вентиляционной поддержки. Несмотря на возможности современной комплексной терапии, смертность при обострениях ИЗЛ по-прежнему остается высокой и колеблется, по данным ряда исследований, от 35 до 70 % [8]. Среди типичных причин развития обострений ИЗЛ — инфекции дыхательных путей, в т. ч. вирусные [9].

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) зафиксировано начало эпидемии *COroNaVirus Disease-2019* (COVID-19), вызванной новым коронавирусом (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2)). Наиболее тяжелым клиническим проявлением заболевания является развитие двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии с быстрым нарастанием ДН, зачастую требующей механической респираторной поддержки [10].

Главными факторами риска при COVID-19 являются пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие патологии — ожирение, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания [11]. Наличие хронических заболеваний легких, в частности ИЗЛ, также является одним из предикторов тяжелого течения коронавирусной инфекции по ряду причин. Во-первых,

важную роль играют исходная ДН, системное воспаление, а также длительная иммуносупрессивная терапия. Кроме того, наличие ИЗЛ может затруднять раннюю диагностику коронавирусной пневмонии вследствие схожести КТ-паттернов легочного поражения [12].

Целью настоящего исследования явилось представление случая новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 у пациентки, страдающей интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками (ИПАП) с развитием ПЛФ.

### Клиническое наблюдение

Пациентка М. 66 лет, офисный работник, контакта с профессиональными вредностями не имела. Впервые поступила в клинику в феврале 2017 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, одышку при небольшой физической нагрузке (ходьба в среднем темпе по ровной поверхности), общую слабость. Впервые одышка появилась и стала нарастать в 2012 г., достигнув максимума к моменту госпитализации. При проведенном накануне кардиологическом обследовании значимая патология не выявлена; при КТ ОГК обнаружены патологические изменения, соответствующие неспецифической интерстициальной пневмонии: уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»; ретикулярные изменения преимущественно в периферических отделах легких с сохранением субплевральных зон в сочетании с тракционными бронхоэктазами и уменьшением объема нижних долей легких. При исследовании функции внешнего дыхания выявлены рестриктивные нарушения: ФЖЕЛ — 45 %, индекс Тиффно — 96,1 %. В клинике у пациентки определялось повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ) до 1 : 640 при отсутствии признаков системного воспаления, снижение легочного объема (ФЖЕЛ — 54 %) и  $DL_{CO}$  (44 %). Не получены данные, позволяющие сделать вывод о наличии системного заболевания соединительной ткани. Ввиду тяжести легочного поражения начата иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в дозировке 16 мг в сутки и азатиоприном 150 мг в сутки.

В результате проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения кашля и одышки. В течение последующих 2 лет пациентка получала иммуносупрессивную терапию цитостатическими препаратами (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид) в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов (ГКС). Клинически состояние оставалось стабильным, однако отмечалось незначительное нарастание рестриктивных вентиляционных нарушений.

При контрольном клиническом обследовании в марте 2019 г. выявлено повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 838 МЕ / мл, повышение среднего давления в легочной артерии до 60 мм рт. ст. при отсутствии снижения систолической функции правого желудочка. По результатам КТ ОГК отмечалось умеренное нарастание интерстициальных изменений в легких по сравнению с 2017 г. (рис. 1); кроме того, обнаружено расширение пищевода. Для исключения системного заболевания соединительной ткани, в первую очередь склеродермии, повторно проводилось иммунологическое обследование (АНФ, определение антител к экстрагируемому ядерному антигену). Проведена капилляроскопия, выявившая изменения сосудов ногтевого ложа в рамках синдрома Рейно. При серологическом обследовании обнаружены антитела к Ку-антигену (антитела, ассоциированные с полимиозитом и системной склеродермией) в высоком титре при сохраняющемся повышении АНФ.

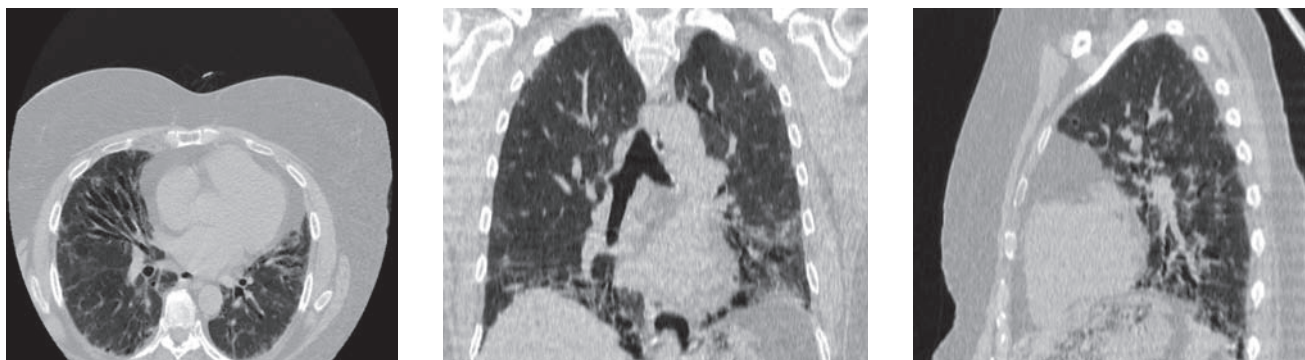


Рис. 1. Визуализация признаков неспецифической интерстициальной пневмонии посредством компьютерной томографии: двусторонние ретикулярные изменения, преимущественно в нижних и периферических отделах легких в сочетании с зонами уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», развитием тракционных бронхоэктазов

Figure 1. Computed tomography visualization of the features of nonspecific interstitial pneumonia: bilateral reticular changes, predominantly in the lower and peripheral lung areas along with ground glass opacities and traction bronchiectasis

Не выявлялись ассоциированные с полимиозитом антитела к Mi-2, Pm-Scl 100, Pm-Scl 75, а также антисинтеазные антитела Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ и Ro-52. Несмотря на отдельные характерные клинические проявления системной склеродермии (дисфункция пищевода, подтвержденная рентгеноскопией, данные капилляроскопии, наличие Ку-антигена и повышение титра АНФ), было недостаточно диагностических критериев для констатации данного заболевания. Таким образом, диагноз сформулирован как ИПАП с развитием ПЛФ. Продолжена иммуносупрессивная терапия азатиоприном; после публикации результатов международного исследования нинтеданиба у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ (INBUILD) и регистрации этого препарата в России также планировалось начало антифибротической терапии.

Резкое ухудшение состояния пациентки наступило 23.04.20: появилась лихорадка, значительно усилилась одышка. Сразу же начата антибактериальная терапия левофлоксацином. Через 10 дней, 03.05.20, больная госпитализирована с диагнозом COVID-19, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материал для исследования забирался из рото- и носоглотки. У пациентки регистрировались температура 38,6 °С, сатурация крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) на воздухе – < 70 %. На основании КТ ОГК диагностирована двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, оцененная как КТ-3 (рис. 2). Несмотря на проводимую кислородотерапию через лицевую маску со скоростью потока 15 л / мин, сохранялась десатурация

до 91 %, поэтому пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения неинвазивной вентиляции легких. Лабораторно отмечалось значительное повышение воспалительных маркеров (уровень С-реактивного белка (СРБ) – 253 мг / л), маркеров легочного повреждения (ЛДГ – 1 445 МЕ / мл). В целях купирования воспаления пациентке однократно введен тоцилизумаб (4 мг на 1 кг массы тела) в сочетании с парентеральными ГКС, что имело положительный эффект: быстро нормализовалась температура тела, уменьшилась выраженность одышки, снизился уровень воспалительных маркеров в динамике (СРБ – 0,89 мг / л от 11.05.20). 26.05.20 пациентка переведена на кислородотерапию через лицевую маску со скоростью потока до 12 л / мин; SpO<sub>2</sub> достигала 95 %.

После постепенной отмены терапии ГКС отмечалась умеренная отрицательная динамика в виде повышения температуры тела до субфебрильных значений, усиления малопродуктивного кашля, повышения уровня СРБ до 22 мг / л. Ввиду высокого риска вторичной бактериальной инфекции у пациентки, получающей иммуносупрессивную терапию, начата системная антибиотикотерапия с последовательной сменой лекарственных препаратов, однако значимый регресс вышеуказанных клинико-лабораторных проявлений не отмечался. Патогенная бактериальная и грибковая флора не выявлялась и при бактериологическом анализе крови, мокроты и мочи. Таким образом, состояние пациентки расценивалось как проявление активности интерстициального заболевания легких, в связи с чем возобновлен прием пред-

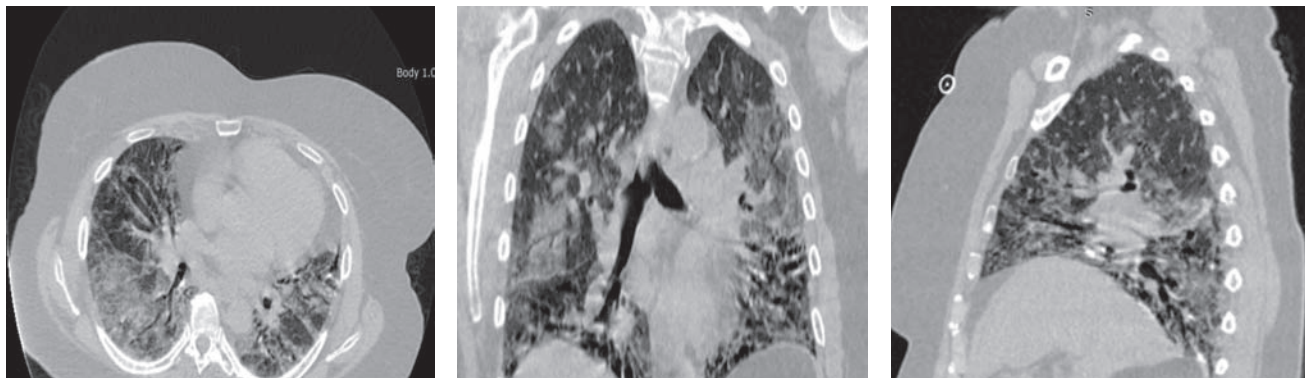


Рис. 2. Выраженное нарастание двусторонних интерстициальных изменений в легких в виде уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и появления новых зон консолидации у пациентки с интерстициальным заболеванием легких при развитии COVID-19



низолона в дозировке 15 мг в сутки. На фоне применения данного препарата наблюдалась положительная динамика: уменьшение одышки и интенсивности кашля, снижение уровня системных маркеров воспаления. Больная была выписана из стационара 20.06.20 и продолжила кислородотерапию до 10 л / мин в домашних условиях.

Через 8 мес. после выписки у пациентки отмечалась дальнейшая умеренная положительная динамика общего состояния, а именно: снизилась потребность в дополнительной кислородной поддержке, повысилась толерантность к физическим нагрузкам. При контрольной КТ ОГК выявлено уменьшение размера зон консолидации и уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Доза преднизолона постепенно снижена до 10 мг в сутки под контролем сыровоточных маркеров воспаления, уровень которых сохранялся стойко нормальным.

## Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении представлено развитие тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентки с исходным диффузным ИЗЛ. Следует отметить, что рентгенологическая картина при ИЗЛ и коронавирусной инфекции характеризуется рядом общих признаков, что может затруднять дифференциальный диагноз. КТ-признаки COVID-19 включают в себя множественные, чаще двусторонние, периферические зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», иногда до плотности консолидации, с симптомом воздушной бронхограммы. Развитие COVID-19 у пациентов с длительно текущими ИЗЛ может быть клинически и рентгенологически неотличимо от обострения основного заболевания. В данной ситуации решающими факторами диагностики являются ПЦР и серологическая диагностика SARS-CoV-2 в сочетании с другими характерными лабораторными признаками НКИ [8].

Клинические респираторные проявления COVID-19 многообразны и варьируются от бессимптомного течения (до 45 % зараженных) до тяжелой пневмонии (~ 20 % госпитализированных), требующей механической вентиляции легких и ассоциированной с высокой смертностью [13]. У большинства пациентов с ИЗЛ параметры легочной вентиляции исходно снижены, что утяжеляет течение НКИ. В метаанализе (1 576 госпитализированных пациентов с НКИ, из них 1,5 % с хроническими легочными заболеваниями) показано, что у больных с тяжелым течением COVID-19 респираторная патология встречалась в 2,46 раза чаще [14].

В исследовании госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 сравнивалась смертность среди 46 пациентов с ИЗЛ и 92 лиц из контрольной группы, не имевших предшествующей легочной патологии, но сопоставимых с группой ИЗЛ по возрасту, полу, расе, статусу курения, сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям и объему получаемой противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Выяснилось, что пациенты с ИЗЛ поступали на госпитализацию чаще, чем представители контрольной группы (74 и 58 % соответственно), в т. ч. в отделение реанимации и интенсивной терапии

(47 и 23 % соответственно). Кроме того, по сравнению с контролем, у больных ИЗЛ риск смерти был в 4 раза выше. Умершие пациенты были достоверно старше, у них регистрировались более низкие исходные значения  $DL_{CO}$ , чем в контрольной группе, а также чаще выявлялся паттерн ОИП по данным КТ ОГК [15].

В международном многоцентровом исследовании участвовали только госпитализированные пациенты с различными вариантами ИЗЛ и COVID-19. Группу контроля методом псевдорандомизации составили больные НКИ без ИЗЛ из британского регистра, сопоставимые по полу, возрасту, наличию СД, хронических заболеваний сердца, онкопатологии, артериальной гипертензии и хронической болезни почек. Диагноз COVID-19 устанавливался на основании ПЦР и/или характерных клинико-рентгенологических признаков. Результаты исследования показали, что внутрибольничная смертность пациентов с ИЗЛ достоверно выше по сравнению с контрольной группой (49 и 35 % соответственно). Кроме того, риск смерти выше у пациентов мужского пола и старшего возраста. Наличие у больных ожирения, ИЛФ и ФЖЕЛ < 80 % также ассоциировалось с более высокой вероятностью летального исхода [16].

Значительная часть пациентов с ИЗЛ получают терапию ГКС и / или другими иммуносупрессивными препаратами. Такое лечение повышает угрозу вторичных инфекционных осложнений. Риск развития последних также зависит от возраста, степени выраженности вентиляционных нарушений и сопутствующей патологии. Важным фактором является и то, что различные группы иммуносупрессантов в неравной степени способны лимитировать иммунный ответ [17]. Так, в крупном немецком когортном исследовании пациентов с ревматоидным артритом и НКИ у 29 % больных COVID-19 потребовалось стационарное лечение. Также с более частой потребностью в стационарном лечении COVID-19 ассоциированы старший возраст, выраженность основного заболевания по индексу активности для 28 суставов (*Disease Activity Score 28 – DAS-28*), наличие сердечно-сосудистых заболеваний и исходной легочной патологии (ИЗЛ и / или хронической обструктивной болезни легких), базисная терапия ГКС в дозе  $\geq 5$  мг в сутки [18].

В международном клиническом исследовании изучалось влияние на исход COVID-19 иммуносупрессивной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. По его результатам, достоверными факторами риска тяжелого течения НКИ, помимо сопутствующей патологии и возраста, являлись прием системных ГКС и сульфасалазина. Интересно, что лечение антагонистами фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) не было независимым фактором неблагоприятного прогноза COVID-19 в этой группе больных [19].

Исследование ревматологического регистра пациентов с различными системными аутоиммунными заболеваниями, перенесших COVID-19, показало, что доза преднизолона > 10 мг в сутки ассоциирована с повышенным риском госпитализации, тогда

как терапия антагонистами ФНО- $\alpha$  демонстрирует противоположный эффект [20].

В целом, несмотря на относительно малый размер выборки в вышеприведенных исследованиях и небольшую статистическую мощность, все они указывают на более тяжелое течение и риск неблагоприятного исхода НКИ у пациентов с ИЗЛ. Для более точной оценки прогноза и, что важнее, определения оптимальной тактики ведения данной группы больных требуется проведение многоцентровых международных исследований, в т. ч. посвященных профилактике обострения основной аутоиммунной патологии, вызванной COVID-19.

## Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует сочетание COVID-19 и неспецифической ИПАП с развитием ПЛФ. Наличие ИЗЛ является дополнительным фактором риска тяжелого течения НКИ по ряду причин, в т. ч. из-за проблем ранней диагностики заболевания и его осложнений, а также исходной иммуносупрессивной терапии, что должно учитываться при амбулаторном и стационарном лечении данной группы больных. Кроме того, демонстрируется важность оценки динамического состояния пациентов во время реконвалесценции. Как и многие другие респираторные инфекции, COVID-19 может служить пусковым фактором обострения ИЗЛ, что требует возобновления базисной иммуносупрессивной терапии на максимально раннем сроке при условии исключения вторичных, в т. ч. нозокомиальных, инфекций.

## Литература

- Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
- Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/nejmra2005230.
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Пульмонология.* 2019; 29 (5): 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611.
- Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (2): 120–127. DOI: 10.4104/perj.2010.00079.
- Авдеев С.В. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология.* 2015; 25 (5): 600–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612.
- George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2019; 29 (5): 525–554. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552.
- Kondoh Y., Kataoka K., Ando M. et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. *Respir. Investig.* 2021; 59 (5): 675–678. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.06.007.
- Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med. (Lausanne).* 2017; 4: 176. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
- Chams N., Chams S., Badran R. et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front. Public Health.* 2020; 8: 383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383.
- Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy.* 2021; 76 (2): 428–455. DOI: 10.1111/all.14657.

- Podolanczuk A.J., Richeldi L. COVID-19 and interstitial lung disease: keep them separate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1614–1616. DOI: 10.1164/rccm.202010-3918ED.
- Gallay L., Uzunhan Y., Borie R. et al. Risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (2): 245–249. DOI: 10.1164/rccm.202007-2638LE.
- Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Esposito A.J., Menon A.A., Ghosh A.J. et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1710–1713. DOI: 10.1164/rccm.202006-2441LE.
- Drake T.M., Docherty A.B., Harrison E.M. et al. ISARIC4C investigators. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease: an international multicenter study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1656–1665. DOI: 10.1164/rccm.202007-2794OC.
- Listing J., Gerhold K., Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology.* 2013; 52 (1): 53–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kes305.
- Hasseli R., Mueller-Ladner U., Hoyer B.F. et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open.* 2021; 7 (1): e001464. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001464.
- Brenner E.J., Ungaro R.C., Geary R.B. et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology.* 2020; 159 (2): 481–491.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
- Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. 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.

Поступила: 04.09.21  
Принята к печати: 21.06.22

## References

- Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
- Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/nejmra2005230.
- Trofimenko I.N., Chernyak B.A. [Lung lesions in connective tissue diseases]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (5): 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611 (in Russian).
- Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (2): 120–127. DOI: 10.4104/perj.2010.00079.
- Avdeev S.N. [Idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (5): 600–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612 (in Russian).
- George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
- Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Nagatkina O.V. [Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (5): 525–554. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552 (in Russian).
- Kondoh Y., Kataoka K., Ando M. et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. *Respir. Investig.* 2021; 59 (5): 675–678. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.06.007.
- Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med. (Lausanne).* 2017; 4: 176. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
- Chams N., Chams S., Badran R. et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front. Public Health.* 2020; 8: 383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383.

11. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*. 2021; 76 (2): 428–455. DOI: 10.1111/all.14657.
12. Podolanczuk A.J., Richeldi L. COVID-19 and interstitial lung disease: keep them separate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1614–1616. DOI: 10.1164/rccm.202010-3918ED.
13. Gally L., Uzunhan Y., Borie R. et al. Risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (2): 245–249. DOI: 10.1164/rccm.202007-2638LE.
14. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
15. Esposito A.J., Menon A.A., Ghosh A.J. et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1710–1713. DOI: 10.1164/rccm.202006-2441LE.
16. Drake T.M., Docherty A.B., Harrison E.M. et al. ISARIC4C investigators. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease: an international multicenter study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1656–1665. DOI: 10.1164/rccm.202007-2794OC.
17. Listing J., Gerhold K., Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2013; 52 (1): 53–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kes305.
18. Hasseli R., Mueller-Ladner U., Hoyer B.F. et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021; 7 (1): e001464. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001464.
19. Brenner E.J., Ungaro R.C., Geary R.B. et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*. 2020; 159 (2): 481–491.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
20. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. 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.

Received: September 04, 2021

Accepted for publication: June 21, 2022

### Информация об авторах / Authors Information

**Акулкина Лариса Анатольевна** — ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, врач-пульмонолог Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-66; e-mail: akullar.ru@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4307-8882>)

**Larisa A. Akulkina**, Assistant Lecturer, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, pulmonologist, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-66; e-mail: akullar.ru@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4307-8882>)

**Бровко Михаил Юрьевич** — к. м. н., врач-пульмонолог, заместитель главного врача по медицинской части Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-66; e-mail: michael.brovko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>)

**Mikhail Yu. Brovko**, Candidate of Medicine, pulmonologist, Deputy Chief Physician for Medicine, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-66; e-mail: michael.brovko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>)

**Щепалина Анастасия Александровна** — аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-66; e-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1826-0519>)

**Anastasia A. Shchepalina**, Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-66; e-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1826-0519>)

**Шоломова Виктория Игоревна** — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы №3 Федерального государственного автономного образо-

вательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-62-66; e-mail: vsholomova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7968>)

**Viktoriya I. Sholomova**, Head of Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-62-66; e-mail: vsholomova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7968>)

**Китбалин Арам Александрович** — аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; e-mail: aramkitb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0546-988X>)

**Aram A. Kitbalyan**, Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; e-mail: aramkitb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0546-988X>)

**Моисеев Алексей Сергеевич** — врач-пульмонолог отделения пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-62-66; e-mail: moiseev7alexey@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5296-7622>)

**Alexey S. Moiseev**, pulmonologist, Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-62-66; e-mail: moiseev7alexey@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5296-7622>)

**Потапов Павел Петрович** — врач-пульмонолог Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы №3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования



«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-62-66; e-mail: potapovpw@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4366-2832>)

**Pavel P. Potapov**, pulmonologist, E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-62-66; e-mail: potapovpw@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4366-2832>)

**Моисеев Сергей Валентинович** — д. м. н., профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, директор Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы №3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-25-44; e-mail: avt420034@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>)

**Sergey V. Moiseev**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, Director of E.M.Tareev Clinic of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-25-44; e-mail: avt420034@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>)

#### Участие авторов

**Акулкина Л.А.** — идея статьи, разработка ее концепции

**Моисеев С.В.** — разработка концепции статьи

**Щепалина А.А.** — поиск данных научной литературы и написание текста

**Шоломова В.И.** — поиск иллюстраций и работа с ними, редактирование текста

**Бровко М.Ю., Китбальян А.А., Моисеев А.С., Потопов П.П.** — редактирование текста статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Akulkina L.A.** created the concept and developed it.

**Moiseev S.V.** developed the concept.

**Schepalina A.A.** performed the literature search and wrote the text.

**Sholomova V.I.** found and processed illustrations for the article, edited the text.

**Brovko M.Yu., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P.** edited the text.

All authors made a significant contribution to the search, analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and took responsibility for the integrity of all parts of the article.