



Ревматологические маски постковидного синдрома

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматологические маски постковидного синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-42-46

За два года, прошедшие с начала пандемии COVID-19, многие пациенты столкнулись с проявлениями постковидного синдрома, при котором наблюдаются такие симптомы, как утомляемость, одышка, кашель, артралгия, миалгия. Аналогичные клинические проявления нередко встречаются при ревматических заболеваниях, что влечет за собой трудности дифференциальной диагностики в клинической практике.

В статье рассмотрены наиболее часто встречающиеся ревматологические проявления постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, постковидный синдром, лонг-ковид, артралгия

Спустя почти два года от начала пандемии COVID-19 стало очевидным, что тяжесть заболевания не ограничивается проявлениями острой фазы инфицирования SARS-CoV-2. Так называемый постковидный синдром (ПКС) может возникать даже у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме [1, 2]. Он включает в себя длительно сохраняющиеся симптомы, которые могут быть связаны с остаточным воспалением, повреждением органов, неспецифическими последствиями госпитализации или длительной вентиляции легких (синдром последствий интенсивной терапии, или ПИТ-синдром), социальной изоляцией или коморбидными заболеваниями.

В октябре 2021 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определили ПКС как состояние, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как правило, в течение трех месяцев от дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов не менее двух месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [3]. Согласно определению ВОЗ, симптомы могут отмечаться как вслед за пе-

риодом выздоровления после острой инфекции, так и персистировать от момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени.

Некоторые исследователи сообщили о том, что встречаемость ПКС достигает почти 30% [4]. Наиболее частыми симптомами являются одышка, кашель, утомляемость, артралгия, нарушение сна и миалгия. Аналогичные клинические проявления могут возникать при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе при ревматоидном артрите, системных заболеваниях соединительной ткани, идиопатическом воспалительном миозите, фибромиалгии, а также при синдроме хронической усталости.

Пациенты с ревматическими заболеваниями в анамнезе и перенесшие COVID-19, после которого развились стойкие суставные или мышечные симптомы, представляют серьезную диагностическую задачу для клиницистов, поскольку указанные проявления требуют дифференциации от обострения ИВРЗ и ПКС.

Так, в исследовании М. Petersen и соавт. (2021 г.) установлено, что наиболее распространенным



проявлением ПКС является артралгия [5]. Эти выводы были подтверждены результатами других обзорных исследований, показавших, что боль в суставах отмечает почти каждый пятый пациент с ПКС [6].

Было также обнаружено, что SARS-CoV-2 может провоцировать развитие реактивного артрита или другой воспалительной артропатии, обычно в течение месяца после постановки диагноза COVID-19 [7–10].

Голландские ученые сообщили о пяти пациентах с неуточненным артритом, возникшим через 6,6 недели после заражения COVID-19, у двух из них выявлены высокоположительные титры антител к циклическому цитруллинированному пептиду, у одного – слабоположительные [11]. Исходный серологический статус был недоступен, однако исходя из клинических проявлений и характеристик аутоантител был сделан вывод о том, что причинно-следственная связь между дебютом ревматоидного артрита и перенесенным COVID-19 недостаточно достоверна.

В другом сообщении о развитии активного серопозитивного ревматоидного артрита у женщины среднего возраста через две недели с момента выписки из больницы после COVID-19 результат на наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду ранее был отрицательный [12]. Высказано предположение, что в данном случае COVID-19 послужил триггером для активации аутоиммунных механизмов и сероконверсии с дебютом ревматоидного артрита.

Для подтверждения или опровержения связи инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с началом ревматоидного артрита необходимы дальнейшие исследования. Однако, если у пациента развиваются клинические признаки воспалительного артрита после COVID-19, диагностическое обследование должно быть таким же, как для ранее не инфицированного больного с впервые выявленным ревматоидным артритом.

Другим частым симптомом ПКС является миалгия. В отличие от миалгии, отмечаемой при ИВРЗ, при ПКС боль в мышцах может ассоциироваться с умеренным повышением креатинфосфокиназы, однако она не сопровождается другими проявлениями, такими как синдром Рейно, сыпь, поражение слизистых оболочек. Кроме того, специфичные аутоантитела (анти-RNP, анти-Ro-SS/A, анти-Sm и др.) отсутствуют или обнаруживаются в меньших титрах, чем при ИВРЗ [13].

Одышка – один из частых респираторных симптомов ПКС. Этот симптом встречается у 37% больных, перенесших COVID-19, и так же часто у пациентов с ИВРЗ [14]. X. Wu и соавт. (2021 г.) установили, что стойкие функциональные и рентгенологические отклонения со стороны дыхательных путей сохранялись у 88 и 24% пациентов

соответственно через 12 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 [15]. Некоторые исследователи связывают одышку у пациентов с ПКС с иммуопосредованным нарушением в работе вегетативной нервной системы, что приводит к ортостатической интолерантности без какой-либо структурной аномалии легких, или рассматривают ее как результат легочного фиброза [16]. Таким образом, появление или ухудшение одышки у пациентов с интерстициальным заболеванием легких, перенесших COVID-19 в рамках ИВРЗ, может вызывать диагностические трудности в клинической практике. Эксперты Британского торакального общества рекомендуют проводить повторную рентгенографию через 12 недель для оценки интерстициального заболевания легких у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [17]. Разрешение легочной патологии может указывать на то, что первоначальные изменения в легких с наибольшей вероятностью связаны с COVID-19.

Широко известны различные дерматологические проявления ПКС. Согласно данным Международного дерматологического регистра, кожные проявления ПКС могут длиться до 150 дней [18]. Наибольшая их продолжительность отмечалась при перниозе и ретикулярном ливедо. При ПКС также встречались кореподобная, макулярная эритема, крапивница, везикулярная, папуло-сквамозная и ретиформная пурпура.

Аналогичные кожные проявления нередки при ИВРЗ. Так, перниоз отмечается при системных заболеваниях соединительной ткани, например системной красной волчанке.

В рамках ПКС могут возникать такие же поражения кожи, как и при системных заболеваниях соединительной ткани, в результате патологии микроциркуляторного русла в дистальных отделах конечностей. Поэтому капилляроскопия ногтевого ложа потенциально применима для дифференциальной диагностики указанных состояний [19]. Еще один из наиболее частых симптомов ПКС, также характерных для ИВРЗ, – усталость/повышенная утомляемость. Синдром хронической усталости, фибромиалгия и ИВРЗ нередко сопровождаются утомляемостью и диффузными болями ощущениями. Фибромиалгия и синдром хронической усталости имеют общий патофизиологический процесс (центральная сенсбилизация) и способны вызываться стрессорными агентами (физическими, умственными, эмоциональными), воздействующими на пациентов из группы риска [20]. Установлено, что утомляемость при ПКС может иметь аналогичный патогенез [21]. Согласно результатам одного из обзорных исследований, в котором сравнивались клинические симптомы ПКС и миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости [22], из 29 перечисленных симптомов 25 отмеча-



В настоящее время ПКС является диагнозом исключения. Перед постановкой окончательного диагноза пациенты должны быть обследованы для исключения других патологий, в том числе обострения имеющегося ИВРЗ или его развития *de novo*. Для разработки стратегии успешного лечения ПКС необходимо более глубокое понимание его патогенеза и факторов риска. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что терапия ПКС требует мультидисциплинарного подхода и участия врачей разных специальностей, включая трудотерапевтов, физиотерапевтов, клинических психологов и реабилитологов

лись при ПКС по крайней мере в одном из 21 исследований, включенных в обзор. Три основных диагностических критерия миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости, а именно утомляемость, постнагрузочное недомогание и снижение ежедневной активности, были отмечены у пациентов с ПКС многими исследователями.

Е. Graham и соавт. (2021 г.) установили, что мозговой туман являлся одним из наиболее распространенных неврологических симптомов ПКС [23]. Так, среди 100 пациентов он был зафиксирован у 81% через 4,7 месяца после перенесенного COVID-19.

Согласно результатам исследования, проведенного F. Ursini и соавт. (2021 г.), 30,7% (189 из 616) пациентов соответствовали классификационным критериям фибромиалгии, предложенным Американской коллегией ревматологов, через 6 ± 3 месяца после развития острого COVID-19 [24]. Предикторами фибромиалгии были мужской пол и ожирение.

Таким образом, усталость у пациентов с ПКС может быть проявлением фибромиалгии, что требует соответствующей настороженности.

Известно, что у пациентов с COVID-19 в острой фазе нередко вырабатываются аутоантитела, которые в дальнейшем могут обнаруживаться у реконвалесцентов [10, 25].

Так, P. Vlachoyiannopoulos и соавт. в 2020 г. сообщили о наличии у лиц с тяжелым течением COVID-19 аутоантител, ассоциированных с ИВРЗ [26]. Из 29 обследованных пациентов у 69% выявлен один из следующих видов аутоантител: антинуCLEARные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антикардиолипиновые антитела, антитела против β -2-гликопротеина 1 и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Обращает на себя внимание тот факт, что титр выявленных аутоантител обычно низкий.

В исследовании L.A. Lerma и соавт. (2020 г.) были получены аналогичные результаты у 25% пациентов, которые были положительными по антинуCLEARным антителам [13]. При этом среди экстрагируемых ядерных антигенов наиболее часто выявлялся рибонуклеопротеин. Однако титр антител был низким и не считался клинически значимым.

По мнению С.М. Litwin и соавт., низкий титр антинуCLEARных антител или других аутоантител может быть результатом преходящей реактивации В-клеток и плазматических клеток [27].

Паттерн аутоантител, обнаруживаемый после инфекции, по-видимому, обусловлен реактивностью иммунной системы. Если экстраполировать данные исследований в отношении других вирусных заболеваний, можно предположить, что аутоантитела после перенесенного COVID-19 недолговечны и со временем исчезают [28]. Следовательно, наличие высокого титра аутоантител у таких пациентов будет свидетельствовать в пользу ИВРЗ. Некоторые исследователи сообщали об ассоциации определенных проявлений ПКС и маркеров системного воспаления. Так, к настоящему моменту времени известно, что повышенный уровень интерлейкина 6 при COVID-19 связан с поражением легких [29]. У пациентов с признаками легочного фиброза после выздоровления от COVID-19 также отмечались более высокий уровень маркеров системного воспаления в дебюте заболевания (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и D-димер) и угнетение функции костного мозга, о чем свидетельствовали тромбоцитопения, лейкопения и низкий уровень гемоглобина [30].

Таким образом, указанные параметры могут быть использованы в качестве потенциального биомаркера ПКС.

Однако аналогичные результаты не были воспроизведены в других исследованиях [31]. Поэтому необходимы крупные проспективные исследования для определения связи биомаркеров с хроническим воспалением у пациентов с ПКС.

Помимо симптомов, описанных выше, отмечен ряд других проявлений, ассоциированных с ПКС. Так, S. Grech и соавт. (2021 г.) зафиксировали возникновение боли в спине более чем у 19% пациентов [32]. Боль в спине в исследуемой группе носила невоспалительный (механический) характер, что, по мнению ученых, указывало на ее связь с физической нагрузкой, увеличением массы тела и снижением физической активности в период изоляции. Среди других симптомов ПКС, нередко встречающихся при ИВРЗ, в этой работе сообщалось о головной боли, сухости слизистых оболочек и выпадении волос.

Факторы риска развития ПКС изучены недостаточно. Не исключена связь между выраженностью симптомов в период острого COVID-19 и последующим развитием ПКС. Так, согласно данным



М. Kamal и соавт. (2021 г.), более тяжелая острая фаза может привести к развитию более тяжелых симптомов ПКС [33]. К аналогичному выводу пришли другие исследователи: пациенты с более чем пятью симптомами во время инфекционной фазы COVID-19 и пациенты с тяжелым течением патологии с большей вероятностью впоследствии сталкивались с проявлениями ПКС [34]. Мужской пол и пожилой возраст обуславливали повышенный риск тяжелого течения COVID-19. Однако встречаемость ПКС была выше у женщин, чем у мужчин (23,6 против 20,7% случаев) и лиц в возрасте 35–49 лет (26,8%) [34–36]. В другом проспективном когортном исследовании не было выявлено корреляции между исходными клиническими признаками, такими как мужской пол, возраст и коморбидные состояния (ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания), и последующим развитием ПКС [31]. Однако была обнаружена достоверная связь между наличием бронхиальной астмы и развитием ПКС [34]. Таким образом, в настоящее время ПКС является диагнозом исключения. Перед постановкой окончательного диагноза пациенты должны быть обследованы для исключения других патологий,

в том числе обострения имеющегося ИВРЗ или его развития *de novo*. С учетом значительного сходства симптомов дебюта ИВРЗ и ПКС последний остается серьезной диагностической проблемой. Скрупулезный сбор анамнеза, физикальное и инструментальное обследование и динамическое наблюдение приобретают еще большую значимость, чем в доковидную эпоху, поскольку позволяют дифференцировать эти состояния. Для разработки стратегии успешного лечения ПКС необходимо более глубокое понимание его патогенеза и факторов риска. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что терапия ПКС требует мультидисциплинарного подхода и участия врачей разных специальностей, включая трудотерапевтов, физиотерапевтов, клинических психологов и реабилитологов. ☺

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Номер государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bliddal S., Banasik K., Pedersen O.B., et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 13153.
2. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK // <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022>.
3. World Health Organisation (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus // https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1.
4. Parums D.V. Editorial: long COVID, or post-COVID syndrome, and the global impact on health care. *Med. Sci. Monit.* 2021; 27: e933446.
5. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D., et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (11): e4058–e4063.
6. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16144.
7. Ono K., Kishimoto M., Shimasaki T., et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020; 6 (2): e001350.
8. Gasparotto M., Framba V., Piovella C., et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40 (8): 3357–3362.
9. Hønge B.L., Hermansen M.F., Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (3): e241375.
10. Аронова Е.С., Белов Б.С. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай). *Современная ревматология.* 2021; 15 (5): 76–79.
11. Derksen V.F., Kissel T., Lamers-Karnebeek F.B., et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann. Rheum. Dis.* 2021; [annrheumdis-2021-219859](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219859).
12. Roongta R., Chattopadhyay A., Ghosh A. Correspondence on ‘Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?’. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; [annrheumdis-2021-220479](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220479).
13. Lerma L.A., Chaudhary A., Bryan A., et al. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Transl. Autoimmun.* 2020; 3: 100073.
14. Cares-Marambio K., Montenegro-Jiménez Y., Torres-Castro R., et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211002240.
15. Wu X., Liu X., Zhou Y., et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754.



16. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. Clin. Med. (Lond.). 2021; 21 (1): e63–e67.
17. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R., et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax. 2020; 75 (11): 1009–1016.
18. McMahon D.E., Gallman A.E., Hruza G.J., et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. Lancet Infect. Dis. 2021; 21 (3): 313–314.
19. Mehta P., Bunker C.B., Ciurtin C., et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. Lancet Infect. Dis. 2021; 21 (7): 912.
20. Mohabbat A.B., Mohabbat N.M.L., Wight E.C. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes. 2020; 4 (6): 764–766.
21. Clauw D., Häuser W., Cohen S., Fitzcharles M. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. Pain. 2020; 161 (8): 1694–1697.
22. Wong T.L., Weitzer D.J. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) – a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. Medicina (Kaunas). 2021; 57 (5): 418.
23. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S., et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 'long haulers'. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2021; 8 (5): 1073–1085.
24. Ursini F., Ciaffi J., Mancarella L., et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. RMD Open. 2021; 7 (3): e001735.
25. Pascolini S., Vannini A., Deleonardi G., et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? Clin. Transl. Sci. 2021; 14 (2): 502–508.
26. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H., et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (12): 1661–1663.
27. Litwin C.M., Binder S.R. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. J. Immunoassay Immunochem. 2016; 37 (5): 439–452.
28. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M., Tyrrell D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. Epidemiol. Infect. 1990; 105 (2): 435–446.
29. Liao B., Liu Z., Tang L., et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. Int. J. Med. Sci. 2021; 18 (1): 29–41.
30. Marvisi M., Ferrozzì F., Balzarini L., et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: factors predicting fibrotic evolution. Int. J. Infect. Dis. 2020; 99: 485–488.
31. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. J. Infect. 2021; 82 (3): 378–383.
32. Grech S., Borg J.N., Cuschieri S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective. Musculoskeletal Care. 2021; 10.1002/msc.1574.
33. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int. J. Clin. Pract. 2021; 75 (3): e13746.
34. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat. Med. 2021; 27 (4): 626–631.
35. UK Office for National Statistics. Prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. 2020 // <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/datasets/prevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>.
36. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. J. Med. Virol. 2021; 93 (2): 1013–1022.

Rheumatological Masks of Post-COVID Syndrome

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Eugenia S. Aronova, eugpoz@mail.ru

Over the past two years since the beginning of the COVID-19 pandemic, many patients have experienced manifestations of post-COVID syndrome, in which symptoms such as fatigue, shortness of breath, cough, arthralgia, myalgia, etc. are observed. Similar clinical manifestations are often found in rheumatic diseases, which entails difficulties differential diagnosis in clinical practice. The present review considers the most common rheumatological manifestations of post-COVID syndrome.

Key words: COVID-19, long COVID, immunoinflammatory rheumatic disease, post-COVID-19 condition, post-COVID-19 syndrome, arthralgia