

## «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль

А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, В.Н. Амирджанова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, А.М. Лиля<sup>1,3</sup>, Л.И. Алексеева<sup>1</sup>, Е.Ю. Погожева<sup>1</sup>, Е.С. Филатова<sup>1</sup>, В.А. Нестеренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Борьба с последствиями COVID-19 — заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, — является серьезной и весьма актуальной задачей, стоящей перед современной медициной. COVID-19 нередко имеет тяжелое течение и сопровождается полиорганным поражением, системным иммунным воспалением, коагулопатией, нейроэндокринными и метаболическими нарушениями. Даже при относительно благоприятном течении последствиями инфекции SARS-CoV-2 могут стать дегенеративные изменения многих органов (легочный фиброз, кардиосклероз), различные функциональные и психоэмоциональные расстройства. Вследствие этого у 10–50% пациентов в течение длительного времени после стихания острых проявлений COVID-19 и элиминации вируса сохраняются различные неприятные симптомы. Данная патология обозначается как «постковидный синдром» (ПКС). Основными элементами ПКС являются хроническая боль, утомляемость и психоэмоциональные проблемы. Функциональные нарушения, аутоиммунные процессы и тяжелый психологический дистресс после перенесенного COVID-19 могут вызывать развитие и обострение заболеваний, характеризующихся хронической болью и утомляемостью, таких как фибромиалгия и синдром хронической усталости. Терапия и профилактика ПКС включают коррекцию функциональных нарушений, контроль боли, последовательную физическую, психологическую и социальную реабилитацию.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, скелетно-мышечная боль

**Для цитирования:** Каратеев АЕ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ, Лила АМ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Нестеренко ВА. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль.

*Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):255–262.

### “POST-COVID SYNDROME”: THE FOCUS IS ON MUSCULOSKELETAL PAIN

Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Vera N. Amirdzhanova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,2</sup>, Lyudmila I. Alekseeva<sup>1</sup>, Elena Yu. Pogozheva<sup>1</sup>, Ekaterina S. Filatova<sup>1</sup>, Vadim A. Nesterenko<sup>1</sup>

Combating the consequences of COVID-19, a disease caused by the new coronavirus infection SARS-CoV-2, is a serious and very urgent task facing modern medicine. COVID-19 often has a severe course and is accompanied by multiple organ damage, systemic immune inflammation, coagulopathy, neuroendocrine and metabolic disorders. Even with a relatively favorable course, the consequences of SARS-CoV-2 infection can be degenerative changes in many organs (pulmonary fibrosis, cardiosclerosis), various functional and psychoemotional disorders. As a result, in 10–50% of patients, various unpleasant symptoms persist for a long time after the acute manifestations of COVID-19 subside and the virus is eliminated. This pathology is referred to as “post-COVID syndrome” (PCS). The main elements of PCS are chronic pain, fatigue, and psychoemotional problems. Functional disorders, autoimmune processes, and severe psychological distress after COVID-19 can cause the development and exacerbation of diseases characterized by chronic pain and fatigue, such as fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Therapy and prevention of PCS include correction of functional disorders, pain control, and consistent physical, psychological, and social rehabilitation.

**Key words:** COVID-19, post-COVID syndrome, musculoskeletal pain

**For citation:** Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, Lila AM, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, Filatova ES, Nesterenko VA. “Post-COVID syndrome”: The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):255–262 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-255-262

Продолжающаяся уже более года пандемия COVID-19 стала величайшим испытанием, выпавшим на долю современного поколения врачей [1]. Уже сейчас популяционная распространенность инфекции SARS-CoV-2 достигает масштабов самой большой пандемии нового времени — «испанки» (1918–1920 гг.), вызванной вирусом гриппа H1N1 и приведшей к гибели более 17 млн человек [2]. По данным Университета Джона Хопкинса, на 18 апреля 2021 г. в мире было зафиксировано более 141 млн случаев COVID-19, с которыми связывают летальный исход более чем у 3 млн пациентов. В России общее число жителей, болеющих в настоящее время COVID-19 или перенесших это заболевание, превышает 4,6 млн, а число смертей, вызванных этим заболеванием, — более 103 тыс. [3].

Без сомнения, эти грозные цифры заставляют считать борьбу с COVID-19, разработку действенных методов лечения и профилактики этой болезни приоритетными задачами для мировой медицинской науки.

COVID-19 — сложное, многоплановое и в ряде случаев весьма тяжелое заболевание. Вирус SARS-CoV-2 благодаря специальному S-гликопротеину («spike») связывается со своей основной «мишенью» — ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), который широко представлен на мембране многих клеток человеческого организма (прежде всего эпителиальных и эндотелиальных), затем с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) проникает во внутриклеточное пространство и совершает цикл репликации, вызывая некробиотические изменения

**Контакты:** Каратеев  
Андрей Евгеньевич,  
aekarat@yandex.ru

**Contacts:** Andrey  
Karateev,  
aekarat@yandex.ru

**Поступила** 21.04.2021

**Принята** 24.05.2021

и последующую гибель зараженной клетки. Появление антигенов вируса и продуктов клеточной деструкции (DAMP – молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением) провоцирует системную реакцию иммунной системы с активацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда, Т- и В-лимфоцитов и волнообразно нарастающую продукцию цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6, 8 и др., гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерфероны (ИФН)  $\gamma$ ,  $\alpha$  и  $\beta$ , различные хемокины. Каскадная активация синтеза цитокинов и хемокинов, резко повышающая их концентрацию в плазме крови, при неблагоприятном течении болезни реализуется в виде «цитокинового шторма». Некробиоз клеток эндотелиальной выстилки сосудов, связанный с цитопатическим действием SARS-CoV-2, фиксацией иммунных комплексов и активацией комплемента, вызывает распространенный васкулит, гиперпродукцию сосудистого эндотелиального фактора роста, активацию свертывающей системы и тромбоцитов. Данная патология проявляется острым воспалением сосудов различного калибра, локальными тромбозами, тромбозами и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Непосредственная вирусная атака, системная воспалительная реакция, нарушения микроциркуляции и тромбозы осложняют течение болезни и приводят к поражению многих органов и систем. Кроме типичных для инфекции SARS-CoV-2 двусторонней пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при COVID-19 развивается поражение сердечно-сосудистой системы (перикардит, миокардит, эндокардит, васкулит, тромбозы), желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и печени, почек, периферической и центральной нервной системы (ЦНС), скелетно-мышечной системы, и др. [1, 4, 5].

К сожалению, массивное разрушение высокодифференцированных клеток и организованного межклеточного матрикса, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, иммунными, гипоксическими и микроциркуляторными нарушениями, а также пережитый дистресс (особенно при тяжелом течении болезни) даже при благоприятном завершении COVID-19 и полной элиминации вируса не могут пройти без последствий. В исходе болезни следует ожидать развития – в большей или меньшей степени – дегенеративных и дистрофических изменений (в частности, легочного фиброза), умеренных или выраженных нарушений функции органов и систем, а также психоэмоциональных проблем (включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПСТР)) [6]. Сохраняющийся в период реконвалесценции

после перенесенного COVID-19 симптомокомплекс получил наименование «постковидный синдром» (ПКС) и кодируется по МКБ как «Состояние после COVID-19» (10 U09.9). В зарубежной литературе также достаточно широко используется англоязычный термин «Long COVID» («длительный COVID») [7].

### Последствия инфекции SARS-CoV-2

Как было отмечено выше, прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 и возникающее в ответ на инфекцию системное иммунное воспаление могут вызывать поражение различных органов и тканей человеческого организма.

Неизбежным следствием вирусной пневмонии (особенно если она осложняется ОРДС и вторичной бактериальной инфекцией) становится диффузный интерстициальный легочный фиброз, распространенность которого определяется объемом разрушения легочной ткани и тяжестью сосудистых изменений. Принципиальную роль здесь играет гиперпродукция трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), основного активатора фиброза, оказывающего противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку фибробластов, ускоряющего синтез коллагеновых волокон и подавляющего активность коллагеназ. Прогрессирование фиброзных изменений приводит к утрате существенной части активной альвеолярной ткани, снижению жизненной емкости и перфузионной способности легких, что обуславливает хроническую гипоксемию и гипоксию, а также нарастающее повышение давления в системе легочной артерии с развитием «легочного сердца» [8–10].

Фиброзные изменения также захватывают миокард. Причинами развития кардиосклероза могут быть: непосредственный цитопатический эффект SARS-CoV-2, обуславливающий гибель кардиомиоцитов; связанная с блокадой S-белком вируса АПФ-2 стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящая к вторичному гиперальдостеронизму; хроническая гипоксия; нарастание постнагрузки на правый желудочек при пневмонии и последующем развитии легочного фиброза; кардиотоксическое действие лекарств, которые применялись для терапии COVID-19 (таких как гидроксихлорохин и азитромицин). Кардиосклероз приводит к формированию дилатационной кардиомиопатии, снижению фракции выброса и развитию хронической сердечной недостаточности [11, 12].

Принципиальное значение в патогенезе нарушений микроциркуляции, возникающих после перенесенного COVID-19, придается последствиям системных тромбозов

осложнений. По данным А. Di Minno и соавт. [13], которые провели метаанализ 12 исследований ( $n=1988$ ), взвешенное среднее число венозных тромбозов при COVID-19 достигает 31%, причем частота тромбозов глубоких вен составляла 19,8% (95% ДИ: 10,5–34,0%), тромбоэмболии сосудов легких – 18,9% (95% ДИ: 14,4–24,3%). При этом, согласно обзору ряда исследований, проведенному М. Zuin и соавт. [14], частота венозных тромбозов у лиц, недавно перенесших COVID-19, составляет 0,2–0,5%.

Одним из частых висцеральных осложнений при тяжелом течении COVID-19 является поражение почек. Непосредственное цитопатическое действие SARS-CoV-2 на нефроны, активация РААС, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и тромбозы ренальных сосудов приводят к нарушениям функции почек вплоть до острой почечной недостаточности (ОПН). Согласно данным серии наблюдательных и когортных исследований, потенциально опасные ренальные осложнения отмечались у каждого пятого пациента, госпитализированного по поводу COVID-19. У 3–4% больных развитие ОПН потребовало проведения гемодиализа. Исходом данной патологии может стать прогрессирующий нефросклероз с развитием или прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [15–17].

Принципиальную роль в развитии «последствий» инфекции SARS-CoV-2 играет повреждение периферических нервов и ЦНС. Вирус, учитывая широкую представленность АПФ-2 на мембране нейронов, может проникать в нервную ткань, распространяясь по организму как гематогенным путем, так и при помощи ретроградного аксонального транспорта. Вирусная и последующая аутоиммунная «атаки» могут приводить к развитию клинически выраженных форм моно- и полинейропатии, а также энцефалита. С данной патологией связывают, в частности, аноксию и агевзию – характерные ранние симптомы инфекции SARS-CoV-2. Около 10% больных имеют такие симптомы энцефалита, как стойкие головные боли, головокружение, слабость, сонливость и дезориентация. Развитие патологии периферической нервной системы и ЦНС также связано с системным васкулитом, тромбоэмболическими осложнениями на уровне мелких и крупных сосудов, дисбалансом РААС и системной гиперпродукцией цитокинов. Последствиями этого могут стать демиелинизирующие процессы (в частности имеются описания синдрома Гийена – Барре), очаговые некрозы нейронов, функциональные сенсорные, нейромышечные и когнитивные нарушения [18–20].

Активная фаза COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания, нередко сопровождается нарушениями в психоэмоциональной и интеллектуально-мнестической сферах. Так, J. Rogers и соавт. [21], оперируя данными 65 клинических работ, отметили нарушение сознания у 28% больных, депрессию – у 32,6%, нарушение памяти – у 34,1%, инсомнию – у 41,9%. У 65% пациентов, находившихся в критическом состоянии, развивались признаки делирия. Частота ПСР после перенесенной болезни составила в среднем 32,2%. Серьезное значение в развитии последствий COVID-19 придается дисфункции вегетативной нервной системы, определяющей появление ортостатической гипотензии, тахикардии, чувства «перебоев» в сердце, головокружения и др. [22].

В остром периоде COVID-19 подавляющее большинство пациентов отмечают боли в мышцах и суставах, мышечную слабость и выраженную утомляемость. Патогенез

данных проявлений болезни может быть связан с поражением мышечной ткани, вызванным иммунокомплексным воспалением, системными нарушениями микроциркуляции (описана патология капилляров с развитием «сладжа» крови) и тканевой гипоксией. Некробиотические изменения миоцитов при COVID-19 подтверждает повышение уровня креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. При критическом течении заболевания в качестве крайней степени поражения мышечной ткани описан рабдомиолиз, сопровождающийся тяжелой интоксикацией и быстрым развитием ОПН. Последствиями перенесенного COVID-19 являются рассеянный фиброз мышечной ткани, мышечная атрофия, а также нарушения нейротрансмиттерных процессов [23, 24].

Еще одним осложнением инфекции SARS-CoV-2 могут стать эндокринные нарушения, в т. ч. острая и хроническая надпочечниковая недостаточность. Данный вирус обладает способностью оказывать прямое цитопатическое действие на клетки гипоталамуса, гипофиза и коры надпочечников. Некробиоз клеток эндокринной системы также вызывается васкулитом, гипоксией, системной воспалительной реакцией и вторичными аутоиммунными процессами. Например, зафиксирована молекулярная мимикрия S-протеина SARS-CoV-2 и адренкортикотропного гормона, которая может привести к появлению аутоантител. Относительная и абсолютная недостаточность коры надпочечников в период реконвалесценции может быть последствием предельно высокой синтетической активности («истощения») симпатoadреналовой системы при тяжелых формах COVID-19, особенно при развитии сепсиса или шокового состояния. Следует помнить о возможности развития гипокортицизма по механизму «отрицательной обратной связи» как осложнения после использования экзогенных глюкокортикоидов, которые широко применяются в комплексной терапии госпитальных случаев COVID-19 [25].

Молекулярная мимикрия вируса SARS-CoV-2 и мощный клеточный и гуморальный ответ макроорганизма на его репликацию вызывают серьезный дисбаланс в работе иммунной системы и формирование широкого спектра аутоантител. После перенесенного COVID-19 зафиксировано значительное повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ), формирование антифосфолипидных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к Ro, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антиэритроцитарных антител и др. Имеются доказательства того, что SARS-CoV-2 может стать пусковым моментом развития ряда аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Гийена – Барре, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит (РА), болезнь Кавасаки, аутоиммунная гемолитическая анемия, сахарный диабет 1-го типа и др. [26, 27].

#### Клинические проявления ПКС: утомляемость и боль

Миалгии и артралгии относятся к числу характерных проявлений вирусной инфекции. Эти симптомы возникают у 50–90% больных в остром периоде COVID-19, при этом их частота и выраженность коррелируют с тяжестью течения заболевания и наличием стойкой фебрильной лихорадки [28].

В период реконвалесценции и элиминации вируса у многих пациентов остаются предпосылки для хронизации ряда симптомов болезни. Как было отмечено выше, это связано с дегенеративными и воспалительными изменениями скелетно-мышечной системы, иммунными нарушениями, органическим повреждением периферической и центральной нервной системы, определяющими возможность развития периферической и центральной сенситизации, психоэмоциональными проблемами, а также висцеральной патологией, создающей серьезный коморбидный фон [6, 29, 30] (рис. 1).

В настоящее время мы не имеем точной статистики ПКС. Предварительная оценка (например, представленная в статье Н. Кемр и соавт. [31]) показывает, что клиника «длительного COVID» отмечается примерно у 10% больных. В частности, наблюдение когорты из 4182 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 показало сохранение симптомов после завершения острого периода болезни

через 28 дней у 13%, через 8 недель – у 4,5%, через 12 недель – у 2,3% из них [31].

Более высокую частоту развития ПКС продемонстрировали египетские ученые I. Galal и соавт. [32], наблюдавшие когорту из 430 пациентов, перенесших COVID-19. После реконвалесценции при средней длительности наблюдения  $176 \pm 35,1$  дня симптомы заболевания сохранялись у 26,5% больных: миалгии – у 60%, артралгии – у 56%, депрессия и тревога – у 50%, инсомния – у 50%, головная боль – у 40%, снижение концентрации – у 35%, нарушения памяти – у 15%.

Похожий результат был получен итальянскими исследователями A. Scafì и соавт. [33], описавшими состояние 143 больных, перенесших COVID-19 и имевших такие критерии выздоровления, как прекращение лихорадки и отрицательный результат ПЦР. Клиническая картина анализировалась в среднем через 2 месяца после завершения острого периода COVID-19. Лишь 12,6% обследованных

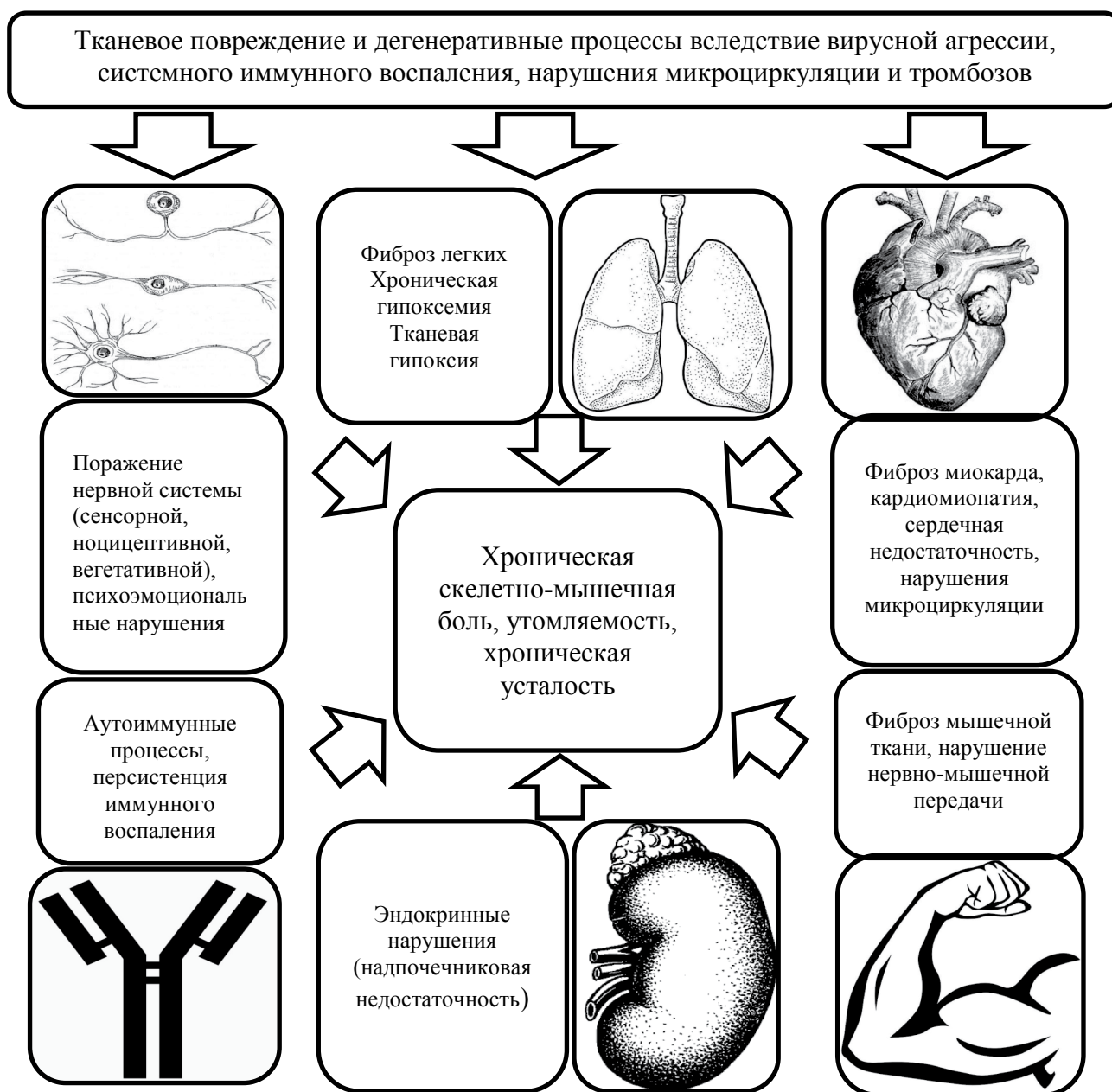


Рис. 1. Схема развития скелетно-мышечной боли после перенесенного COVID-19

не предъявляли каких-либо жалоб, связанных с перенесенной болезнью. Артралгии отмечались у 27,3%, торакалгии – у 21,7%, миалгии – у 12% пациентов, утомляемость – у 53,1%, инсомния – у 43,4% реконвалесцентов.

Британские ученые S. Halpin и соавт. [34] оценили состояние 100 пациентов, перенесших тяжелый («госпитальный») COVID-19. Через 1–2 месяца после выписки скелетно-мышечные боли отмечались у 30% пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, и у 15% пациентов с более легким течением заболевания. Утомляемость как кардинальный симптом ПКС отмечалась у 72% и 65% обследованных лиц соответственно.

Ученые из США L. Jacobs и соавт. [35] опросили 183 пациентов, перенесших COVID-19. Опрос проводился через 35 суток после выписки из стационара. Согласно полученным данным, миалгии и повышенная утомляемость беспокоили 55% реконвалесцентов.

В исследовании германских ученых частота скелетно-мышечной боли у лиц, перенесших COVID-19, составила 12% [36].

F. Soares и соавт. [37] сравнили наличие скелетно-мышечной боли у 46 пациентов, находившихся в стационаре для лечения COVID-19, и 73 лиц, госпитализированных в тот же период по другим причинам. После выписки из стационара частота хронической боли (продолжавшейся более 3 месяцев) у пациентов после COVID-19 составила 19,6%, в контрольной группе – 1,4% ( $p=0,002$ ). Жалобы на выраженную утомляемость предъявляли 66,8% и 2,5% обследованных лиц соответственно ( $p=0,001$ ).

Большой интерес представляет работа С. Huang и соавт. [38], оценивших состояние 1733 госпитальных пациентов (средний возраст – 57 лет; 52% мужчин), перенесших COVID-19, при достаточно длительном сроке наблюдения – в среднем через 186 дней (95% ДИ: 175–199 дней). 439 пациентов из числа включенных в исследование перенесли болезнь без кислородной поддержки, 1172 пациента получали ее, 122 потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Через 6 месяцев после выписки утомляемость и мышечная слабость отмечались у 66%, 59% и 81%, нарушение сна – у 27%, 26% и 26%, боль в суставах – у 12%, 8% и 15%, миалгии – у 3%, 2% и 3%, боль в груди – у 4%, 4% и 9% больных соответственно. В целом по группе частота этих нарушений составляла 63%, 26%, 9%, 2% и 5% соответственно (рис. 1).

В настоящее время опубликованы 2 метаанализа, представляющие данные по основным симптомам ПКС при длительном наблюдении. Так, S. Lopez-Leon и соавт. [39] сопоставили результаты 15 исследований ( $n=47910$ ) с длительностью наблюдения больных, перенесших COVID-19, от 14 до 110 дней. Наиболее частыми проявлениями ПКС оказались утомляемость (58%), головная боль (44%), нарушения внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%). Частота артралгий составляла в среднем 19% (от 7% до 34%), болей в груди – 16% (от 10% до 22%). В работе J. Himmels и соавт. [40] обобщаются результаты 11 исследований, в которых оценивалось состояние пациентов, перенесших COVID-19  $\geq 6$  месяцев назад. Отмечался существенный «разброс» данных в зависимости от популяции и тяжести перенесенного заболевания. В итоге утомляемость была зафиксирована у 23–80%, боли в суставах – у 9%, миалгии – у 5–43% реконвалесцентов.

Последствием COVID-19 может стать обострение уже имеющихся хронических заболеваний, которые

проявляются скелетно-мышечной болью. Так, N. Attal и соавт. [41] провели анализ состояния 50 пациентов с полиневропатией, радикулопатией, травмой спинного мозга и перенесенным инсультом, заболевших COVID-19. 49 из них перенесли инфекцию SARS-CoV-2 достаточно легко, и лишь 1 пациент погиб вследствие респираторных осложнений. Однако у всех выживших пациентов в период реконвалесценции отмечалось усиление невропатической боли.

Перенесенный COVID-19 может стать причиной развития или обострения фибромиалгии и синдрома хронической усталости (доброкачественный миалгический энцефаломиелит) – патологии, связанной с дисфункцией ноцицептивной и вегетативной нервной системы, для которой характерно наличие выраженной утомляемости, психоэмоциональных нарушений и хронической боли. В настоящее время нет четких данных об увеличении частоты этих заболеваний у лиц, которые перенесли инфекцию SARS-CoV-2. С другой стороны, развитие ПКС, имеющего сходную клинику, может затруднять их своевременную диагностику [42–44].

Имеется еще один важный момент, который может способствовать формированию хронической боли в рамках ПКС. Значительная часть пациентов, перенесших COVID-19, испытывают проблемы в психоэмоциональной сфере. Это демонстрирует, в частности, работа Y. Lee и соавт. [45], выполнивших метаанализ 65 исследований, в которых оценивалось психическое здоровье 97333 работающих пациентов, перенесших COVID-19, из 21 страны мира. Согласно полученным данным, признаки депрессии (в основном умеренно выраженной) были отмечены у 21,7% (95% ДИ: 18,3–25,2%), тревожности – у 22,1% (95% ДИ: 18,2–26,3%), посттравматического стрессорного расстройства – у 21,5% (95% ДИ: 10,5–34,9%) пациентов.

Интересно, что что инфекция SARS-CoV-2, несмотря на высокую иммуногенность вируса и значительную частоту артралгий, относительно редко сопровождается развитием истинного реактивного артрита. По всей видимости, первыми эту патологию описали в ноябре 2020 г. S. Parisi и соавт. [46]. Они наблюдали пациентку 58 лет, у которой артрит голеностопного сустава развился через 25 дней после появления признаков COVID-19. Подтверждением этиологической роли SARS-CoV-2 стало

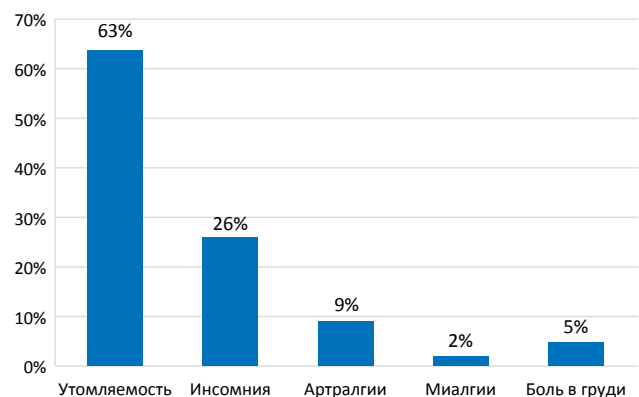


Рис. 2. Проявления постковидного синдрома – анализ состояния 1733 пациентов через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (адаптировано из статьи С. Huang и соавт. [38])

отсутствие признаков других ревматических заболеваний, включая повышение уровня РФ, АЦП, АНФ, наличие HLA B-27. Позднее М. Gasparotto и соавт. [47] представили собственное наблюдение постковидного артрита и еще 6 случаев развития данной патологии, описанных в публикациях других авторов. На момент подготовки настоящей статьи в системе PubMed нам удалось обнаружить сообщения о 14 случаях артрита, возникшего после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

### Принципиальные подходы для профилактики и терапии ПКС

Терапия ПКС должна носить персонифицированный характер и определяться особенностями данного состояния у конкретного пациента – выраженностью висцеральной патологии (дыхательная и сердечная недостаточность, ХБП, и др.), наличием признаков системной воспалительной реакции, болей в суставах и мышцах, выраженной утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [6, 48].

Возможно, в ближайшем будущем для патогенетической терапии ПКС будут применяться лекарственные средства, тормозящие развитие фиброза (проходящие 2–3-ю фазы клинических испытаний в онкологии, включая ингибиторы ТФР- $\beta$ , ингибитор ангиокиназ нинтеданиб), а также препараты, подавляющие аутоиммунное воспаление [6].

Для некоторой части пациентов, особенно при наличии признаков надпочечниковой недостаточности, может оказаться полезным использование небольших доз глюкокортикоидов [6, 49]. При развитии мультисистемного воспалительного синдрома имеются показания для использования внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов и анткоагулянтов [48]. Стойкая скелетно-мышечная боль, в т. ч. вызванная обострениями хронических ревматических заболеваний и неврологическими нарушениями, а также реактивным постковидным артритом, требует назначения анальгетиков, а также антидепрессантов и антиконвульсантов. Здесь

важно отметить, что опасения в отношении применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в период пандемии COVID-19 во многом рассеяны последними эпидемиологическими исследованиями. Наиболее веские данные по этому вопросу были получены в масштабной работе OpenSAFELY. В ходе этого исследования А. Wong и соавт. оценили частоту летальных исходов, связанных с COVID-19, у 536423 больных, получавших НПВП, и 1927284 лиц, не принимавших эти препараты, а также у 708781 больного РА и остеоартритом, 175495 из которых регулярно принимали НПВП. Было показано, что риск неблагоприятного исхода COVID-19 практически не различался у лиц, принимавших и не принимавших НПВП (отношение рисков (ОР) – 0,98 (95% ДИ: 0,8–1,14)), и оказался даже ниже у пациентов с ревматическими заболеваниями, использовавшими эти препараты (ОР – 0,78 (95% ДИ: 0,64–0,94) [50].

Без сомнений, ведущее значение для борьбы с осложнениями COVID-19 имеет этапная система физической и психологической реабилитации, включающая дозированное повышение физической активности, аэробные упражнения, регулярные прогулки на свежем воздухе, психофизические занятия и контроль веса. Необходимы специальные образовательные циклы для пациентов, рациональная психотерапия и система социальной поддержки, особенно для пациентов со стойкими функциональными нарушениями, психоэмоциональными и интеллектуально-мнестическими проблемами [51–53].

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Reflections of a rheumatologist. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Spreuwenberg P, Kroneman M, Paget J. Reassessing the global mortality burden of the 1918 influenza pandemic. *Am J Epidemiol*. 2018;187(12):2561-2567. doi: 10.1093/aje/kwy191
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: <https://origin-coronavirus.jhu.edu/map.html>. (Accessed: 18th April 2021).
- Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb Pathog*. 2021;18(153):104799. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104799
- Capaccione KM, Yang H, West E, Patel H, Ma H, Patel S, et al. Pathophysiology and imaging findings of COVID-19 infection: An organ-system based review. *Acad Radiol*. 2021;28(5):595-607. doi: 10.1016/j.acra.2021.01.022
- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;20:1-9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3
- Summary of ICD coding for COVID-19. URL: <http://www.whoicd.org.za/SummaryICDcoding.pdf> (Accessed: 18 April 2021).
- McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(2):L257-L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Tan K, Yang W, Zhao H, et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(3):1378-1386. doi: 10.1002/jmv.26634
- Budi EH, Schaub JR, Decaris M, Turner S, Derynck R. TGF-beta as a driver of fibrosis: Physiological roles and therapeutic opportunities. *J Pathol*. 2021;254(62). doi: 10.1002/path.5680
- Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopez S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(1):5-14. doi: 10.1080/1477907.2.2021.1844005

12. Ferrara F, Vitiello A. Scientific and pharmacological rationale for the treatment of cardiac damage caused by COVID-19. *Discov Med.* 2020;30(161):155-161.
13. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):763-771. doi: 10.1055/s-0040-1715456
14. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Roncon L. The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection. *QJM.* 2021;15:hcab054. doi: 10.1093/qjmed/hcab054
15. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;21:1-23. doi: 10.1080/10408363.2020.1860895
16. Amann K, Boor P, Wiech T, Singh J, Vonbrunn E, Knöll A, et al. COVID-19 effects on the kidney. *Pathologe.* 2021;1:1-5. doi: 10.1007/s00292-020-00900-x
17. Askari H, Sanadgol N, Azarnezhad A, Tajbakhsh A, Rafiei H, Safarpour AR, et al. Kidney diseases and COVID-19 infection: causes and effect, supportive therapeutics and nutritional perspectives. *Heliyon.* 2021;7(1):e06008. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06008
18. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 pandemic: A neurological perspective. *Cureus.* 2020;29;12(4):e7889. doi: 10.7759/cureus.7889
19. Javed A. Neurological associations of SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2021;16. doi: 10.2174/1871527320666210216121211
20. Bandeira IP, Schlindwein MAM, Breis LC, Peron JPS, Gonçalves MVM. Neurological complications of the COVID-19 pandemic: What have we got so far? *Adv Exp Med Biol.* 2021;1321:21-31. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5\_2
21. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
22. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
23. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14726. doi: 10.14814/phy2.14726
24. De Giorgio MR, Di Noia S, Morciano C, Conte D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 2020;1;39(4):307-312. doi: 10.36185/2532-1900-034
25. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-CoV-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc.* 2020;2;4(8):bvaa082. doi: 10.1210/jendso/bvaa082
26. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
27. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;19:102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
28. Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A literature review. *J Pain Res.* 2021;26;14:147-159. doi: 10.2147/JPR.S269206
29. Walitt B, Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *Pain Rep.* 2021;16;6(1):e887. doi: 10.1097/PR9.0000000000000887
30. Marinangeli F, Giarratano A, Petrini F. Chronic pain and COVID-19: Pathophysiological, clinical and organizational issues. *Minerva Anesthesiol.* 2020. doi: 10.23736/S0375-9393.20.15029-6
31. Kemp H, Corner E, Colvin L. Chronic pain after COVID-19: Implications for rehabilitation. *Br J Anaesth.* 2020;125(4):436-440. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.021
32. Galal I, Mohamed Hussein A, Amin M, Saad MM, Zayan HEE, Abdelsayed MZ, et al. Determinants of persistent post-COVID-19 symptoms: Value of a novel COVID-19 symptom score. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2021;15:10. doi: 10.1186/s43168-020-00049-4
33. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
34. Halpin S, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, 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. doi: 10.1002/jmv.26368
35. Jacobs L, Paleoudis E, Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;11;15(12):e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882
36. Meyer-Frießem CH, Gierthmühlen J, Baron R, Sommer C, Üçeyler N, Enax-Krumova EK. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: A narrative review of current knowledge. *Pain Rep.* 2021;20;6(1):e893. doi: 10.1097/PR9.0000000000000893
37. Soares FHC, Kubota GT, Fernandes AM, Hojo B, Couras C, Costa BV, et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. *Eur J Pain.* 2021. doi: 10.1002/ejp.1755
38. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
39. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Sq.* 2021;rs.3.rs-266574. doi: 10.21203/rs.3.rs-266574/v1
40. Himmels JPW, Qureshi SA, Brurberg KG, Gravningen KM. COVID-19: Long-term effects of COVID-19. Rapid review. URL: <https://www.fhi.no/en/publ/2021/Long-Term-Effects-of-COVID-19> (Accessed: 18th April 2021).
41. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep.* 2021;6(1):e884. doi: 10.1097/PR9.0000000000000884
42. Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(6):764-766. doi: 10.1016/j.mayocpiq.2020.08.002
43. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne).* 2021;7:606824. doi: 10.3389/fmed.2020.606824
44. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021;146:110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469
45. Li Y, Scherer N, Felix L, Kuper H. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(3):e0246454. doi: 10.1371/journal.pone.0246454
46. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e655-e657. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9
47. Gasparotto M, Framba V, Piovela C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2021;1-6. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1
48. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
49. Chandrashekhara S, Jaladhar P, Paramshetti S, Ramachandran V, Nizar SF, Kori D. Post COVID inflammation syndrome: Different

- manifestations caused by the virus. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(12):33-34.
50. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: An OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan 21. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219517
  51. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: A literature review. *J Int Med Res*. 2020;48(8):300060520948382. doi: 10.1177/0300060520948382
  52. Candan SA, Elibol N, Abdullahi A. Consideration of prevention and management of long-term consequences of post-acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. *Physiother Theory Pract*. 2020;36(6):663-668. doi: 10.1080/09593985.2020.1766181
  53. Yang YC, Chou CL, Kao CL. Exercise, nutrition, and medication considerations in the light of the COVID pandemic, with specific focus on geriatric population: A literature review. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(11):977-980. doi: 10.1097/JCMA.000000000000393

**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
**Амирджанова В.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>  
**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>  
**Лиля А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
**Алексеева Л.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>  
**Погожева Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>  
**Филатова Е.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>  
**Нестеренко В.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>