

«Дальнобойщики» этой болезни пережили
многократные волны изнуряющих проявлений
и недоверие со стороны врачей и друзей.

Эд Йонг, журналист

Ревматологические проявления постковидного синдрома (обзор литературы)



Е. С. Аронова

Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гриднева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

РЕЗЮМЕ

К настоящему времени основной резонанс вызывают исследования так называемого постковидного синдрома, который может возникать даже у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме. В представленном обзоре приведена историческая справка о возникновении этого термина, рассмотрены наиболее часто встречающиеся ревматологические проявления постковидного синдрома, в том числе артралгия, сыпь, перниоз, одышка, усталость, фибромиалгия, образование аутоантител и маркеров системного воспаления. В обзоре приведены также актуальные взгляды на лечение постковидного синдрома. Авторы подчеркивают необходимость дифференциальной диагностики между ревматологическими проявлениями постковидного синдрома и дебютом ревматического заболевания, возникшего после перенесенного COVID-19, и обосновывают мультидисциплинарный подход к методам терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, постковидный синдром, лонг-ковид, артралгия, фибромиалгия.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.



Б. С. Белов



Г. И. Гриднева

Rheumatological manifestations of post-COVID syndrome (literature review)

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

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

To date, the main resonance is caused by studies of the so-called post-COVID syndrome, which can occur even in patients who have had mild or moderate COVID-19. The present review provides a historical background on the origin of this term, considers the most common rheumatological manifestations of post-COVID syndrome, including arthralgia, rash, pernirosis, dyspnea, fatigue, fibromyalgia, the formation of autoantibodies and markers of systemic inflammation. The review also provides current views on the treatment of post-COVID syndrome. The authors emphasize the need for differential diagnosis between rheumatological manifestations of post-COVID syndrome and the onset of rheumatic disease after COVID-19, and substantiate a multidisciplinary approach to therapy methods.

KEY WORDS: COVID-19, long COVID, immunoinflammatory rheumatic disease, post COVID-19 condition; post-COVID-19 syndrome, arthralgia, fibromyalgia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Еще несколько месяцев назад общественный дискурс был сосредоточен в основном вокруг тяжелых вариантов течения COVID-19, требующих госпитализации и интенсивной терапии. Однако к настоящему времени основной резонанс вызывают исследования так называемого постковидного синдрома (ПКС), который может возникать даже у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме [1, 2]. ПКС включает в себя длительно сохраняющиеся симптомы, которые могут быть связаны с остаточным воспалением, повреждением органов, неспецифическими последствиями госпитализации или длительной вентиляции легких (ПИТ-синдром), социальной изоляцией или коморбидными заболеваниями.

Впервые это состояние было описано врачом Элизой Перего в мае 2020 года, которая использовала термин «длительный COVID» (long COVID) в качестве хэштега в «Твиттере», чтобы описать свой личный опыт многофазного, циклического состояния, которое отличалось по проявлениям и продолжительности от типичного, по сформировавшимся к тому времени представлениям, COVID-19 [3].

10 июля 2021 года «Британский медицинский журнал» (BMJ) публикует обращение группы британских врачей, страдающих «хроническими симптомами» COVID-19, в котором подчеркивалась недостаточная осведомленность врачей и других медицинских работников Национальной службы здоровья о длительных, разнообразных и странных симптомах заболевания [4].

14 июля 2020 года в этом же журнале выходит статья «Что мы знаем о длительном COVID?», в которой подчеркивается, что *SARS-CoV-2* является новым вирусом. Следовательно, остается много вопросов для медицинского и научного сообщества, и для получения ответов на эти вопросы необходимы исследования для оценки долгосрочных последствий COVID-19 [5].

В дальнейшем этот термин использовался повсеместно, в том числе был взят на вооружение Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В декабре 2020 года Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) совместно с Шотландской межуниверситетской сетью по разработке клинических руководств (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (The Royal College of General Practitioners) в своих рекомендациях впервые описал следующие формы COVID-19 [6]:

- 1) острый COVID-19 (*acute COVID-19*) – сохранение признаков COVID-19 до 4 недель;
- 2) продолжающийся симптоматический COVID-19 (*ongoing symptomatic COVID-19*) – сохранение признаков COVID-19 в течение 4–12 недель;
- 3) постковидный синдром (*post-COVID-19 syndrome*) – жалобы и симптомы, развивающиеся во время или после COVID-19, продолжающиеся свыше 12 недель, не объяснимые другим диагнозом, рецидивирующие, меняющиеся со временем, вовлекающие различные органы и системы.

Также получили широкое распространение другие термины, включая «синдром, возникший после острого COVID-19» (*post-acute COVID-19 syndrome*) [7], «последствия, возникшие после острого COVID-19» (*post-acute sequelae of COVID-19*) [8] и «затяжной COVID» (*long-haul COVID*) [9].

В октябре 2021 года Всемирная организация здравоохранения определила ПКС как состояние, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19, и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозмож-

ностью их объяснения альтернативным диагнозом [10]. По определению ВОЗ, может отмечаться как появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19, так и персистенция симптомов с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени.

По данным ряда исследований, частота по меньшей мере одного симптома ПКС, продолжающегося 6 месяцев и более, составляет 30–60% [11–15]. Наиболее частыми симптомами являются утомляемость, одышка, кашель, артралгия, нарушение сна и миалгия (табл. 1). Аналогичные клинические проявления могут возникать при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе ревматоидном артрите (РА), системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), идиопатическом воспалительном миозите (ИВМ), фибромиалгии (ФМ), а также при синдроме хронической усталости (СХУ). Пациенты с ревматическими заболеваниями в анамнезе, перенесшие COVID-19, после которого развились стойкие суставные или мышечные симптомы, представляют серьезную диагностическую задачу для клиницистов, поскольку указанные проявления требуют дифференциации между обострением ИВРЗ и ПКС.

Суставно-мышечные проявления

Одним из наиболее распространенных проявлений ПКС является артралгия, которая встречается практически у каждого пятого пациента [23, 24].

Установлено, что *SARS-CoV-2* может провоцировать развитие реактивного артрита или другой воспалительной артропатии, обычно возникающей в течение месяца после постановки диагноза COVID-19 [25–28]. Так, по данным голландского сообщения о пяти пациентах с неуточненным артритом, возникшим через 6,6 недели после заражения COVID-19, у двух из них были выявлены высоко положительные и у одного – слабоположительные антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [29]. Исходный серологический статус был недоступен, однако, основываясь на клинических проявлениях и характеристике аутоантител, автор резюмировал, что причинно-следственная связь между дебютом РА

Таблица 1
Частота основных проявлений постковидного синдрома, %

Симптомы	Библиографический источник							
	[16]	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	[22]
Утомляемость	53,1	55,0	63	34,8	57	13,1	40,0	55
Одышка	43,4	41,7	26	34,4	71	6,0	59,7	24
Кашель	25,7	26,7	Н/д	21,3	29	2,0	35,1	19
Артралгия	27,3	Н/д	9	19,6	27	Н/д	Н/д	19
Нарушения сна	Н/д	30,8	26	Н/д	Н/д	Н/д	35,1	21
Миалгия	5,71	15,8	2	Н/д	36	Н/д	51,5	Н/д

Примечание: н/д – нет данных.

и перенесенным COVID-19 недостаточно достоверна. Интересно, что в другом сообщении о случае развития активного серопозитивного РА у женщины среднего возраста через 2 недели после выписки из больницы после COVID-19 ранее был отрицательный результат на РФ и АЦЦП. Предположительно, в этом случае COVID-19 послужил триггером для активации аутоиммунных механизмов и сероконверсии с дебютом РА [30]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения (или опровержения) связи инфекции *SARS-CoV-2* с началом РА. Тем не менее, если у пациента развиваются клинические признаки воспалительного поражения суставов после инфекции COVID-19, диагностическое обследование должно быть таким же, как у ранее не инфицированного больного с впервые выявленным РА.

Другим частым симптомом ПКС является миалгия. В отличие от миалгии, ассоциированной с ИВРЗ, при ПКС боль в мышцах может сочетаться с умеренным повышением креатинфосфокиназы, однако она не сопровождается другими проявлениями, такими как синдром Рейно, сыпь, поражение слизистых и т.д. Кроме того, специфичные аутоантитела (анти-RNP, анти-Ro-SS/A, анти-Sm и пр.) отсутствуют или обнаруживаются в меньших титрах, чем при ИВРЗ [31].

Легочные проявления

Одышка – один из частых респираторных симптомов ПКС. Этот симптом встречается в среднем у 37% пациентов, перенесших COVID-19, и также часто присутствует у пациентов с ИВРЗ [32]. X. Wu и соавт. (2021) показали, что стойкие функциональные и рентгенологические отклонения сохранялись соответственно у 88 и 24% пациентов после COVID-19 через 12 месяцев после госпитализации [33].

Одышку у пациентов с ПКС некоторые исследователи связывают с иммуноопосредованными нарушениями в работе вегетативной нервной системы, что приводит к синдрому ортостатической интолерантности без какой-либо структурной аномалии легких, или рассматривают как результат легочного фиброза [34]. Таким образом, появление или ухудшение одышки у пациента с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) в рамках ИВРЗ, перенесшего COVID-19, может вызвать диагностические затруднения у клинициста. Британское торакальное общество рекомендует проводить повторную рентгенографию через 12 недель для оценки ИЗЛ у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 [35]. Разрешение легочной патологии может указывать на то, что первоначальные изменения в легких, наиболее вероятно, связаны с инфекцией COVID-19.

Кожные проявления

Широко известны различные дерматологические проявления, ассоциированные с ПКС. По данным Международного дерматологического регистра, кожные проявления ПКС могут длиться до 150 дней [36]. Наибольшая продолжительность кожных симптомов отмечалась при перниозе и ретикулярном ливедо. Другими зарегистрированными

дерматозами при ПКС были кореподобная, макулярная эритема, крапивница, везикулярная, папуло-сквамозная и ретиформная пурпура.

Аналогичные кожные проявления нередки при ИВРЗ. Так, перниоз встречается при СЗСТ (например, СКВ). Поражения кожи в рамках ПКС могут возникать, как и при СЗСТ, в результате патологии микроциркуляторного русла в дистальных отделах конечностей. При этом капилляроскопия ногтевого ложа потенциально может быть использована для дифференциальной диагностики [37].

Общие проявления

Усталость, повышенная утомляемость – один из самых частых симптомов ПКС, также характерный для ИВРЗ. Синдром хронической усталости (СХУ), фибромиалгия (ФМ) и ИВРЗ также сопровождаются усталостью и диффузными болевыми ощущениями. ФМ и СХУ имеют общий патофизиологический процесс (центральная сенситизация) и могут быть вызваны стрессорами (физическими, умственными, эмоциональными), воздействующими на пациентов из группы риска [38]. По имеющимся в настоящее время данным, утомляемость при ПКС может иметь аналогичный патогенез [39]. По результатам одного из обзорных исследований, в котором клинические симптомы ПКС сравнивались с миалгическим энцефаломиелитом (МЭ)/СХУ [40], из 29 перечисленных симптомов 25 отмечались при ПКС, по крайней мере, в одной из 21 работы, включенной в обзор. Все три основных диагностических критерия СХУ/МЭ, а именно утомляемость, постнагрузочное недомогание и снижение ежедневной активности пациентов с ПКС, были отмечены многими исследователями. Так, мозговой туман являлся одним из наиболее распространенных неврологических симптомов ПКС, по данным E. Graham и соавт. (2021) [41]. В этом исследовании среди 100 пациентов мозговой туман был выявлен в 81% случаев через 4,7 месяца после перенесенного COVID-19.

Продолжают накапливаться исследования, выявляющие связь между ПКС и ФМ. Так, A. Dotan и соавт. (2021) описали вегетативную дисфункцию, сочетающуюся с болевым синдромом и повышением титров аутоантител в сыворотке крови реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции. Особый интерес представляют аутоантитела к $\beta 2$ -адренорецептору, $\alpha 1$ -адренорецептору и рецептору ангиотензина II типа 1 [42]. По результатам другого исследования, 30,7% (189 из 616) пациентов соответствовали классификационным критериям фибромиалгии Американской коллегии ревматологов (АКР) через 6 ± 3 месяца после развития острого COVID-19 [43]. Предикторами развития ФМ являлись мужской пол и ожирение ($p < 0,005$).

Наконец, в результате обследования более 900 пациентов с ФМ, перенесших COVID-19, было выявлено нарастание именно тех симптомов, которые, помимо боли, наиболее характерны для ФМ (утомляемость, нарушения сна и ригидность мышц). Таким образом, основные симптомы идиопатической ФМ ухудшились после COVID-19, что, по мнению авторов, может быть как результатом фи-

зического и психического стресса, так и нейротоксического воздействия вируса, влияющего на вегетативную регуляцию у пациентов с ФМ [44].

Также обращают на себя внимание данные об ассоциации наличия антинуклеарных антител (АНА) и симптомов ФМ. В 1980-х годах предпринимались попытки количественной оценки АНА у больных идиопатической ФМ [45]. Эти результаты не нашли подтверждения в более поздних работах [46, 47.]. Однако в 2019 году были опубликованы данные об ассоциации хронической усталости и позитивности по АНА в группе пациентов без ревматологического диагноза [48]. Кроме того, в этом исследовании симптом усталости коррелировал с проявлениями, характерными для фибромиалгии, и в то же время не имел достоверной ассоциации с системной воспалительной реакцией. Последние исследования показали увеличение титров АНА у пациентов с COVID-19, что требует проведения дальнейших исследований для оценки их прогностической роли в развитии аутоиммунного ответа при этом состоянии [49].

В недавно опубликованной работе продемонстрированы потенциальные патогенные свойства общего IgG сыворотки крови пациентов с ФМ [5]. Авторы показали, что введение мышам общего IgG больных ФМ приводило к повышенной чувствительности животных к механическим и холодовым раздражителям в препаратах кожно-нервных тканей по сравнению с контролем. Эти результаты подтверждают мнение, о том, что патогенез ФМ может иметь аутоиммунную основу.

Таким образом, можно с определенной долей вероятности предполагать, что COVID-19 может инициировать аутоиммунные реакции, мишенью которых являются белки соединительной ткани, и в дальнейшем приводить к развитию синдрома ФМ.

Аутоантитела и маркеры системного воспаления

Известно, что у пациентов с COVID-19 в острой фазе нередко появляются аутоантитела, которые в дальнейшем могут обнаруживаться у реконвалесцентов [51, 29].

Так, P. Vlachoyiannopoulos и соавт. (2020) сообщили о выявлении у больных тяжелым COVID-19 аутоантител, ассоциированных с ИВРЗ [52]. Из 29 обследованных пациентов у 69% были обнаружены одни из следующих видов аутоантител: антинуклеарные антитела (АНА), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антикардиолипиновые (аКЛ) антитела, анти-бета-2-гликопротеин-1 (анти-β2GP1) и АЦЦП. Обращает на себя внимание, что титр выявленных аутоантител обычно был низким. В другом исследовании авторы отметили аналогичные результаты у 25% своих пациентов, которые были положительными по АНА, а среди экстрагируемых ядерных антигенов наиболее часто выявлялся анти-RNP [32]. Однако титр антител был низким и не считался клинически значимым. По мнению авторов, низкий титр АНА или других аутоантител может быть результатом проходящей реактивации В-клеток и плазматических клеток [53].

Паттерн аутоантител, обнаруживаемый после инфекции, по-видимому, обусловлен реактивностью иммунной системы. Если экстраполировать данные предыдущих исследований, касающихся других вирусных заболеваний, то можно предполагать, что аутоантитела после перенесенного COVID-19 недолговечны и в итоге исчезают [54]. Следовательно, наличие аутоантител в высоком титре у таких пациентов будет свидетельствовать в пользу ИВРЗ.

Некоторые исследователи сообщали об ассоциации некоторых проявлений ПКС и маркеров системного воспаления. Так, к настоящему моменту известно, что повышенный уровень интерлейкина (ИЛ)-6 при COVID-19 ассоциирован с поражением легких [55]. Также у пациентов с признаками легочного фиброза после выздоровления от COVID-19 отмечались более высокий уровень маркеров системного воспаления в дебюте заболевания (СОЭ, СРБ и D-димер) и угнетение функции костного мозга, о чем свидетельствовали тромбоцитопения, лейкопения и низкий уровень гемоглобина [56]. Таким образом, указанные параметры могут быть использованы в качестве потенциального биомаркера для ПКС. Однако аналогичные результаты не были воспроизведены в других исследованиях [19]. Необходимы крупные проспективные исследования для определения связи биомаркеров с хроническим воспалением у пациентов с ПКС.

Другие проявления

Помимо симптомов, описанных выше, были отмечены ряд других проявлений, ассоциировавшихся с ПКС. Так, по данным S. Grech и соавт. (2021), о возникновении боли в спине сообщили более 19% пациентов [57]. Боль в спине в исследуемой группе носила невоспалительный (механический) характер, что, по мнению авторов, указывало на ее связь с физической нагрузкой, увеличением веса и снижением физической активности, возникшими в период изоляции. Среди других симптомов ПКС, нередко встречающихся при ИВРЗ, в этом исследовании сообщалось о головной боли, сухости слизистых и выпадении волос.

Факторы риска развития ПКС изучены недостаточно. Некоторыми исследователями предполагается наличие связи между выраженностью симптомов в период острого COVID-19 и последующим развитием ПКС. Так, по данным M. Kamal и соавт. (2021), более тяжелая острая фаза может привести к развитию более тяжелых симптомов ПКС [58]. К аналогичному выводу пришли другие исследователи: пациенты с более чем пятью симптомами во время инфекционной фазы COVID-19 и пациенты с тяжелым течением с большей вероятностью впоследствии сталкивались с проявлениями ПКС [59].

Интересно, что мужской пол и пожилой возраст связаны с повышенным риском тяжелого течения COVID-19, однако встречаемость ПКС выше у женщин по сравнению с мужчинами (23,6% против 20,7%) и у лиц в возрасте 35–49 лет (26,8%) [59–61].

Другое проспективное когортное исследование также не выявило корреляции между исходными клиническими

признаками, такими как мужской пол, возраст и коморбидные состояния (ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания) и последующим развитием ПКС [44]. Однако была обнаружена достоверная корреляция между наличием бронхиальной астмы и развитием ПКС [59].

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 развития *de novo*. Учитывая значительное сходство с дебютом ИВРЗ, ПКС остается серьезной диагностической проблемой. Скрупулезный сбор анамнеза, физикальное и инструментальное обследования и динамическое наблюдение пациента обретают еще большую важность для диагностики, чем в доковидную эпоху, поскольку позволяют дифференцировать эти состояния.

Лечение ПКС

Для разработки успешной стратегии терапии ПКС необходимо глубокое понимание патогенеза и факторов риска этого состояния. Не вызывает сомнений тот факт, что терапия ПКС у больных с ревматологическими проявлениями должна носить персонифицированный характер и определяться особенностями данного состояния у конкретного пациента – выраженностью висцеральной патологии, наличием признаков системной воспалительной реакции, болей в суставах и мышцах, утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [62]. На XVI Национальном конгрессе терапевтов 18 ноября 2021 года были утверждены методические рекомендации, содержащие информацию об особенностях течения ПКС и актуальных подходах к его лечению [63]. Авторы отмечают, что пациентам с постковидным артритом показано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, коротких курсов ГКС (преднизолон ≤ 10 мг/сут в течение 5–7 дней), а при наличии депрессивных расстройств – назначение антидепрессантов и антиконвульсантов. Ревматические заболевания, дебютировавшие после COVID-19, подлежат лечению по стандартным схемам, принятым для терапии указанных ревматических заболеваний, включая применение цитостатических препаратов, глюкокортикоидов и генно-инженерной биологической терапии. Помимо медикаментозных методов, для коррекции болевого синдрома могут оказаться полезными физиотерапевтические и реабилитационные методы, в том числе лечебная гимнастика, нервно-мышечная электростимуляция и консультация клинического психолога.

Таким образом, лечение ПКС требует мультидисциплинарного подхода и сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов терапии.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». № Государственного задания 1021051503137-7.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Список литературы / References

- 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. 13153. DOI: 10.1038/s41598-021-92045-x.
- Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1/06/2022. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022>
- Perego E., Callard F., Stras L. et al. Why we need to keep using the patient made term "Long Covid". Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long-covid/> (1 October 2020)
- Patients' experiences of "longcovid" are missing from the NHS narrative. Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/07/10/patients-experiences-of-long-covid-are-missing-from-the-nhs-narrative/>
- Covid-19: What do we know about "long covid"? *BMJ* 2020; 370: m2815. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2815>
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (18 December 2020)
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021; 594: 259–264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
- Phillips S., Williams M.A. Confronting our next national health disaster – long-haul Covid. *N Engl J Med* 2021; 385: 577–579. DOI: 10.1056/NEJMp2109285.
- World Health Organisation (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1.
- Parums D.V. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e933446. DOI: 10.12659/MSM.933446.
- Ghosn J., Piroth L., Epaulard O., et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jul; 27 (7): 1041. e1–1041.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.012.
- González-Hermosillo J.A., Martínez-López J.P., Carrillo-Lampón S.A., et al. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci.* 2021 Jun 8; 11 (6): 760. DOI: 10.3390/brainsci11060760.
- Fortini A., Torigiani A., Sbaragli S., et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge. *Infection.* 2021 Oct; 49 (5): 1007–1015. DOI: 10.1007/s15010-021-01638-1.
- Karaarslan F., Güneri F.D., Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/ musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol.* 2022; 41 (1): 289–296. DOI: 10.1007/s10067-021-05942-x.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 202; 324 (6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
- Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020; 81 (6): e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
- Huang C., Huang L., Wang Y., 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.
- Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramírez J.M., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021; 82 (3): 378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
- Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
- Peghin M., Palese A., Venturini M., et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (10): 1507–1513. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.033.
- Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N., et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung.* 2021; 199 (2): 113–119. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z.
- 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. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
- 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. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792.
- Ono K., Kishimoto M., Shimasaki T. et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020; 6 (2): e001350. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001350.
- 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. DOI: 10.1007/s10067-020-05550-1.
- Hänge B.L., Hermansen M.F., Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14. Issue 3. P. e241375. DOI: 10.1136/bcr-2020-241375.
- Аронова Е.С., Белов Б.С. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай). Современная ревматология. 2021. № 15. Том 5. С. 76–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79.
- Aronova E.S., Belov B.S. Polyarthritis associated with COVID-19 (clinical case). *Modern rheumatology.* 2021. No. 15. Volume 5. P. 76–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79.

29. 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. Vol. 80. P. 1096–1098. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-219859.
30. Roongta R., Chattopadhyay A., Ghosh A. Correspondence on 'Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?' *Ann Rheum Dis.* 2021. epub ahead of print. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220479.
31. Lerma L.A., Chaudhary A., Bryan A., Morishima C., Wener M.H., Fink S.L. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun.* 2020. Vol. 3. P. 100073. DOI: 10.1016/j.jtauto.2020.100073.
32. Cares-Maramba K., Montenegro-Jiménez Y. 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. Vol. 18. P. 14799731211002240. DOI: 10.1177/14799731211002240.
33. 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. Vol. 9. Issue 7. P. 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2660(21)00174-0.
34. Dani M., Dirksen A., Taraborelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin med (Lond).* 2021. Vol. 21. Issue 1. P. e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.
35. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R. et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020. Vol. 75. P. 1009–1016. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314.
36. 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. Vol. 21. Issue 3. P. 313–314. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30986-5.
37. 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. Vol. 21. Issue 7. P. 912. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00133-X.
38. 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. Vol. 4. Issue 6. P. 764–766. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002.
39. Clauw D., Häuser W., Cohen S., Fitzcharles M. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain.* 2020. Vol. 161. Issue 8. P. 1694–1697. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001950.
40. 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. Vol. 57. Issue 5. P. 418. DOI: 10.3390/medicina57050418.
41. Graham E.L., Clark J.R., Orban ZS. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* 2021. Vol. 8. Issue 5. P. 1073–1085. DOI: 10.1002/acn3.51350.
42. Dotan A., Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome: The aftermath of SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 114: 233–235. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.020.
43. 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. Vol. 7. P. e001735. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001735.
44. Salaffi F., Giorgi V., Sirotti S., Bongiovanni S. et al. The effect of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) on fibromyalgia syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021; 39: 72–77. PMID: 33200740.
45. Dinerman H., Goldenberg D.L., Felson D.T. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: Prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J. Rheumatol.* 1986; 13: 368–373. PMID: 3487650.
46. Köfter I., Neuscheler D., Günaydin I., Wernet D., Klein R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol. Int.* 2007; 27: 1031–1039. DOI: 10.1007/s00296-007-0413-7.
47. Dönmez S., Pamuk Ö.N., Ümit E.G., Top M.Ş. Autoimmune rheumatic disease associated symptoms in fibromyalgia patients and their influence on anxiety, depression and somatisation: A comparative study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012; 30: 65–69. PMID: 23137613.
48. Hafiz W., Nori R., Bregasi A., Noamani B., Bonilla D. et al. Fatigue severity in anti-nuclear antibody-positive individuals does not correlate with pro-inflammatory cytokine levels or predict imminent progression to symptomatic disease. *Arthritis Res.* 2019; 21: 1–11. DOI: 10.1186/s13075-019-2013-9.
49. Peker B.O., Şener A.G., Kaptan Aydoğmuş F. Antinuclear antibodies (ANAs) detected by indirect immunofluorescence (IIF) method in acute COVID-19 infection; future roadmap for laboratory diagnosis. *J. Immunol. Methods.* 2021; 499: 113174. DOI: 10.1016/j.jim.2021.113174.
50. Goebel A., Krock E., Gentry C. et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest.* 2021 Jul 7; 131 (13). DOI: 10.1172/JCI144201.
51. Pascolini S., Vannini A., Deleonardi G. et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful? *Clin Transl Sci.* 2021. Vol. 14. Issue 2. P. 502–508. DOI: 10.1111/cts.12908.
52. 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. Vol. 79. P. 1661–1663. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009.
53. Litwin C.M., Binder S.R. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunol.* 2016. Vol. 37. Issue 5. P. 439–452. DOI: 10.1080/15321819.2016.1174136.
54. 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. Vol. 105. Issue 2. P. 435–446. DOI: 10.1017/S0950268800048019.
55. 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. Vol. 18. Issue 1. P. 29–41. DOI: 10.7150/ijms.49728.
56. Marvisi M., Ferrozzi F., Balzarini, 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. Vol. 99. P. 485–488. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.054.
57. Grech S., Borg J.N., Cuschieri S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective. *Musculoskeletal Care.* 2021. Epub ahead of print. P. 1–6. DOI: 10.1002/msc.1574.
58. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021. Vol. 75. P. e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746.
59. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021. Vol. 27. P. 626–31. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
60. UK Office for National Statistics. Prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. 2020. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/datasets/prevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>
61. 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. Vol. 93. Issue 2. P. 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368.
62. Насонов Е.А., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (3): 239–254.
63. Методические рекомендации. Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Под ред. акад. Мартынова А.И. Доступно по ссылке: <https://www.rmmot.ru/public/uploads/2022/rmmot/%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf>
64. Guidelines. Features of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures. Ed. acad. Martynova A.I. Available at: <https://www.rmmot.ru/public/uploads/2022/rmmot/%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf>

Статья поступила / Received 21.04.22

Получена после рецензирования / Revised 28.04.22

Принята к публикации / Accepted 11.05.22

Сведения об авторах

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. ORCID: 0000-0002-0928-3911

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва

Автор для переписки: Аронова Евгения Сергеевна. E-mail: eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматологические проявления постковидного синдрома (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2022; (15): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-20-25>

About authors

Aronova Evgenia S., PhD Med, researcher at Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Vaccination. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Belov Boris S., DM Sci (habil.), head of Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Vaccination. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Gridneva Galina I., PhD Med, researcher at Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Vaccination. ORCID: 0000-0002-0928-3911

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Aronova Evgenia S. E-mail: eugpoz@mail.ru

For citation: Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I. Rheumatological manifestations of post-COVID syndrome (literature review). *Medical alphabet.* 2022; (15): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-20-25>