

14. *Impaired* endothelial function in patients with ankylosing spondylitis / I. Sari [et al.] // *Rheumatology* (Oxford). 2006. Vol. 45. P. 283–286.
15. *Improvement* of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis / I. C. van Eijk [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. P. 1324–1330.
16. *Prevalence* of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis / G. Singh [et al.] // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. P. 371–373.
17. *Lehtinen, K.* Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis / K. Lehtinen // *Ann. Rheum. Dis.* 1993. Vol. 52. P. 174–176.

***С. В. Хидченко***

## **ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА**

В течение последних трех лет, прошедших с начала пандемии COVID-19, многие ревматологи столкнулись с разнообразием проявлений постковидного синдрома, аналогичных клинической картине различных ревматических заболеваний. Все это привело к большим трудностям дифференциальной диагностики в ревматологической практике.

Постковидным синдромом (ПКС) называется клиническое состояние, возникшее в результате перенесенного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, которое длится более 12 недель и не связано с чем-либо.

Согласно МКБ-10 ПКС кодируется U09.9. Развитию постковидного способствует как сам коронавирус, так и спровоцированная им иммуновоспалительная реакция, нарушение функции капилляров, развитие гиперкоагуляции, синтез антител против собственных клеток организма. В результате всего этого организмом запускается апоптоз клеток (запрограммированное их самоуничтожение) [1].

Некоторые исследователи заявляют, что ПКС не зависит от степени тяжести самого инфекционного процесса, и может возникать у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме [2, 3]. По другим данным не исключена связь между выраженностью симптомов в период острого COVID-19 и последующим развитием ПКС. Таким образом, более тяжелая острая фаза может привести к развитию более серьезных симптомов ПКС [3].

Согласно определению ВОЗ, симптомы могут отмечаться как вслед за периодом 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].

В настоящее время врачи-ревматологи столкнулись с наиболее распространенными проявлениями ПКС, имитирующими ревматологические заболевания, а именно поражения костно-мышечно-суставной системы (воспалительные артро- и миопатии), нарушения свертывающей системы крови (АФС), общесоматические изменения (выраженная слабость, потеря веса, лихорадочный синдром, характерные для системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), кожные высыпания (васкулиты, СЗСТ), повышенные значения различных иммунологических маркеров.

Одной из самых частых жалоб у пациентов с ПКС является артралгия. Эти выводы были подтверждены результатами других обзорных исследований, показавших, что боль в суставах отмечает почти каждый пятый пациент с ПКС [5, 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]. У некоторых пациентов с неуточненным артритом, возникшим после заражения COVID-19, были выявлены повышенные значения антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Имеются сообщения о том, что 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 дерматомиозите или других СЗСТ, при ПКС боль в мышцах может ассоциироваться с умеренным повышением креатинфосфокиназы (КФК), 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-Jo-1, антиSm и др.) отсутствуют или обнаруживаются в меньших титрах, чем при аутоиммунных ревматических заболеваниях [11]. 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 [12]. Боль в спине у пациентов исследуемой группы 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 [13].

Еще один часто встречающийся симптом ПКС, характерный для СЗСТ, — усталость и повышенная утомляемость. Синдром хронической усталости, фибромиалгия и СЗСТ нередко сопровождаются утомляемостью и диффузными болевыми ощущениями. Фибромиалгия и синдром хронической усталости имеют общий патофизиологический процесс (центральная сенсбилизация), возникают под влиянием стрессорных агентов (физических, эмоциональных), воздействующих на пациентов группы риска [14]. Установлено, что утомляемость при ПКС может иметь аналогичный патогенез [15]. Синдромы хронической усталости, а именно утомляемость, постнагрузочное недомогание и снижение ежедневной активности, были отмечены у пациентов с ПКС многими исследователями. Согласно результатам исследований, проявления, возникшие после развития острого COVID-19, у трети пациентов соответствовали классификационным критериям фибромиалгии, предложенным Американской коллегией ревматологов [16]. Предикторами фибромиалгии были мужской пол и ожирение. Таким образом, усталость у пациентов с ПКС может быть проявлением фибромиалгии, что требует соответствующей настороженности.

Среди других симптомов ПКС, нередко встречающихся при СЗСТ, сообщалось о головной боли, сухости слизистых оболочек и выпадении волос.

В настоящее время известны различные кожные проявления ПКС. Согласно данным Международного дерматологического регистра, кожные проявления ПКС могут длиться до 150 дней [17]. При ПКС встречались кореподобная сыпь, макулярная эритема, крапивница, везикулярная, папуло-сквамозная и ретиформная пурпура. Аналогичные кожные проявления нередки при СЗСТ, 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.

Известно, что у пациентов с COVID-19 в острой фазе нередко вырабатываются аутоантитела, которые в дальнейшем могут обнаруживаться у реконвалесцентов [10]. У большинства обследованных пациентов с тяжелым течением COVID-19 был выявлен один из следующих видов аутоантител: антинуклеарные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антикардиолипидные антитела, антитела против  $\beta$ -2-гликопротеина 1 и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Обращает на себя внимание тот факт, что титр выявленных аутоантител обычно низкий. По мнению С. М. Litwin и соавт., низкий титр антинуклеарных антител или других аутоантител может быть результатом преходящей реактивации В-клеток и плазматических клеток [18]. 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 [19]. Следовательно, наличие высокого титра аутоантител у таких пациентов будет свидетельствовать в пользу аутоиммунного ревматического заболевания.

COVID-19 и ПКС ассоциируются с усилением свертываемости крови. У пациентов с COVID-19 часто повышен уровень Д-димера, высокая концентрация которого является предиктором смерти. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ2 и является мишенью для вируса SARS-COV-2). Опубликованы отдельные серии работ, в которых у пациентов с COVID-19 и массивным тромбозом выявлено повышение титров антител к фосфолипидам, однако подобные транзиторные изменения могут носить неспецифический характер, поскольку часто выявляются при выраженной воспалительной реакции.

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 [18]. 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 [18].

Таким образом, указанные параметры могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров ПКС. Однако аналогичные результаты не были воспроизведены в других исследованиях [10]. Поэтому необходимы крупные проспективные исследования для определения связи биомаркеров с хроническим воспалением у пациентов с ПКС.

Факторы риска развития ПКС изучены недостаточно. 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 %) [19, 20].

Имеющиеся данные о ПКС на сегодняшний день изучены недостаточно. Врачи ревматологи должны понимать, что COVID-19 может вызывать симптомы, имитирующие ревматологические заболевания (в рамках ПКС), вместе с тем инфекция может выступать триггером аутоиммунных заболеваний. В настоящее время ПКС является диагнозом исключения. Перед постановкой окончательного диагноза пациенты должны быть обследованы для исключения

другой патологии, в том числе обострения имеющегося аутоиммунного заболевания или его первичного развития. С учетом значительного сходства симптомов дебюта аутоиммунных заболеваний и ПКС последний остается серьезной диагностической проблемой. Тщательный сбор анамнеза, физикальное и инструментальное обследования, а также динамическое наблюдение приобретают в настоящее время гораздо большую значимость, чем в доковидную эпоху, поскольку позволяют дифференцировать эти состояния.

Для выработки тактики успешного лечения ПКС необходимо более глубокое понимание его патогенеза и факторов риска [1]. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что лечение ПКС требует мультидисциплинарного подхода и участия врачей разных специальностей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронова, Е. С. Ревматологические маски постковидного синдрома / Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гриднева // Эффективная фармакотерапия. 2022. № 18 (8). С. 42–46.
2. *Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients* / S. Bliddal [et al.] // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11 (1). P. 53–131.
3. *Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations* / M. Kamal [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* 2021. Vol. 75 (3). e13746.
4. *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](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1).
5. *Parums, D. V. Editorial: long COVID, or post-COVID syndrome, and the global impact on health care* / D. V. Parums // *Med. Sci. Monit.* 2021. Vol. 27. e933446.
6. *More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis* / S. Lopez-Leon [et al.] // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11 (1). P. 44–161.
7. *Reactive arthritis after COVID-19 infection* / K. Ono [et al.] // *RMD Open.* 2020. Vol. 6 (2). e001350.
8. *Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review* / M. Gasparotto [et al.] // *Clin. Rheumatol.* 2021. Vol. 40 (8). P. 3357–3362.
9. *Hønge, B. L. Reactive arthritis after COVID-19* / B. L. Hønge, M. F. Hermansen, M. Storgaard // *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14 (3). e241375.
10. Аронова, Е. С. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай) / Е. С. Аронова, Б. С. Белов // *Современная ревматология.* 2021. № 15 (5). P. 76–79.
11. *Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19)* / L. A. Lerma [et al.] // *J. Transl. Autoimmun.* 2020. Vol. 3. P. 73–100.
12. *Grech, S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective* / S. Grech, J. N. Borg, S. Cuschieri // *Musculoskeletal Care.* 2021. Vol. 10. 1002/msc.1574.
13. *Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration* / D. E. McMahon [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* 2021. Vol. 21 (3). P. 313–314.
14. *Mohabbat, A. B. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19.* *Mayo Clin. Proc Innov* / A. B. Mohabbat, N. M. L. Mohabbat, E. C. Wight // *Qual. Outcomes.* 2020. Vol. 4 (6). P. 764–766.

15. Wong, T. L. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) — a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology / T. L. Wong, D. J. Weitzer // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57 (5). P. 418.
16. *Fibromyalgia*: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey / F. Ursini [et al.] // *RMD Open*. 2021. Vol. 7 (3). e001735.
17. *COVID-19* and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? / S. Pascolini [et al.] // *Clin Transl Sci*. 2021. Vol. 14 (2). P. 502–508.
18. Litwin, C. M. ANA testing in the presence of acute and chronic infections / C. M. Litwin, S. R. Binder // *J. Immunoassay Immunochem*. 2016. Vol. 37 (5). P. 439–452.
19. *Attributes* and predictors of long COVID / C. H. Sudre [et al.] // *Nat. Med*. 2021. Vol. 27 (4). P 626–631.
20. *Postdischarge* symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation / S. J. Halpin [et al.] // *J. Med. Virol*. 2021. Vol. 93 (2). P. 1013–1022.

**К. А. Чижу**

## **ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ**

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся избыточной продукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1, 2].

Диагноз СКВ устанавливается на основании имеющихся клинических проявлений и изменений лабораторных показателей. Для его подтверждения требуется не менее 4 классификационных критериев SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics — Международная группа исследователей СКВ) 2012 г., с обязательным присутствием хотя бы одного аномального иммунологического показателя (антитела к дцДНК, антинуклеарный фактор, антитела к С3 и/или С4 компонентам комплемента, антитела к фосфолипидам и некоторые другие) [3, 4]. Также для диагностики системной волчанки достаточным является выявление волчаночного нефрита (ВН) в сочетании с повышенными титрами антинуклеарных антител (АНА) или антител к двухцепочечной ДНК (дцДНК), признавая таким образом важнейшую роль вторичного поражения почек при СКВ в течение и прогнозе заболевания.

Среди пациентов с СКВ частота ВН в течение жизни составляет 20–60 % в зависимости от демографической группы исследуемой популяции. Поражение почек при СКВ связано с более частым развитием осложнений и более высокой смертностью, особенно у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточ-