

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: МЕСТО НПВП (АЭРТАЛА)

Мартусевич Н.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В обзоре представлены современные взгляды на развитие постковидного синдрома, описаны основные клинические проявления и механизм их развития, представлены классификации. Рассмотрена проблема нарушений аутоиммунитета, развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции. Особое место уделено развитию скелетно-мышечной боли в рамках постковидного синдрома, механизмам ее формирования, месту НПВП, Аэртала в лечении постковидного синдрома.

Ключевые слова: Аэртал, нестероидные противовоспалительные препараты, постковидный синдром, ревматические заболевания.

Post-COVID Syndrome and Rheumatic Diseases: the Place of NSAIDs (Airtal)

Martusevich N.A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The review presents modern views on the development of postcovid syndrome, describes the main clinical manifestations and the mechanism of their development, presents classifications. The problem of autoimmunity disorders, the development of immune-inflammatory rheumatic diseases after a previous coronavirus infection is considered. Special attention is paid to the development of musculoskeletal pain in the framework of the postcovid syndrome, the mechanisms of its formation, the place of NSAIDs, Airtal in the treatment of post-COVID syndrome

Keywords: Airtal, non-steroidal anti-inflammatory drugs, post-COVID syndrome, rheumatic diseases.

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), вызвавший пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), поразил более 150 млн человек во всех регионах земного шара и привел более чем к 3 млн летальных исходов [1].

Спустя более чем год после объявления пандемии коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) мир продолжает сталкиваться с ее разрушительным воздействием не только на показатели заболеваемости, смертности, но и с ее огромными социальными и экономическими последствиями [1]. Хотя подавляющая часть исследований по COVID-19 сосредоточена почти исключительно на острых фазах заболевания [2, 3, 4],

спустя год после начала пандемии стало очевидным, что у коронавирусной инфекции имеют место не менее значимые отдаленные последствия [5, 6].

Наличие последствий после коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) спровоцировало неожиданную вторую пандемию с развитием пост-COVID-симптомов (длительный COVID) [8].

Термин «длительный COVID» признан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в связи с чем ему был присвоен отдельный код МКБ (10 U09.9. Состояние после COVID-19) [1].

В настоящее время не существует единого мнения в терминологии и определении пост-COVID-19. Используются различные дефиниции, включая «длительный» (long) или «долговременный» (long haulers) COVID-19 и постковидный-19 синдром (post-COVID-19 syndrome) [7, 9, 10]

NOTA BENE!

Пост-COVID-19 синдром был впервые определен Greenhalgh et al. как заболевание, связанное с COVID-19, продолжающееся более трех недель после появления симптомов; COVID-19 трактовался как хронический в случае, если симптомы продолжались более 12 недель [11, 12].

В настоящее время выделяют две формы патологии после перенесенной острой коронавирусной инфекции:

- одна форма проявляется персистированием (4–12 недель) симптомов COVID-19,
- другая (post-COVID-19-syndrome, ПКС) развивается через 12 и более недель после острой инфекции SARS-CoV-2 в отсутствии SARSCoV-2 по данным молекулярного тестирования, но с выраженной гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2 антител.

Следует отметить, что на данный момент многие аспекты ПКС окончательно не определены и активно изучаются. Обсуждаются возможные предикторы развития данного синдрома. Среди вероятных факторов риска его развития, которые имеют подтверждение как минимум в трех исследованиях, отмечают женский пол, наличие более пяти ранних симптомов в острую фазу заболевания и исходную тяжесть COVID-19 [13].

Также пока отсутствует единый подход и к классификации ПКС.

Определенный интерес представляет классификация ПКС, предложенная медицинским центром Университета Цинциннати (США) [14]. Ее преимуществом, на наш взгляд, является выделение отсроченного синдрома у категорий пациентов с легким и бессимптомным течением.

Согласно данной классификации, основанной на исходных симптомах, времени их появления и длительности, выделяют пять типов ПКС.

- К типу 1 относятся пациенты с различной длительностью периода выздоровления, которая определяется тяжестью острой инфекции, поражениями органов и систем и сопутствующими заболеваниями.
- Тип 2 характеризуется сохранением симптомов в течение шести недель от начала болезни.
- Тип 3 характеризуется наличием периода улучшения или почти полного выздоровления, за которым следует повторение симптомов, сохраняющихся в течение
 - не менее трех месяцев (подтип 3А);
 - или
 - не менее шести месяцев (подтип 3В);
- Тип 4 характеризует пациентов, у которых изначально отсутствуют симптомы во время положительного теста на SARS-CoV-2, но симптомы проявляются
 - через один-три месяца (подтип 4А);
 - или
 - через три месяца (подтип 4В).
- Тип 5 включает пациентов, у которых нет симптомов или у которых на момент постановки диагноза мало симптомов, и которые умирают в течение следующих 12 месяцев.

Amenta и др. из Медицинского колледжа Бейлора, Хьюстон, классифицировали ПКС по трем категориям, из которых первые две не следует рассматривать как взаимоисключающие [15]:

- пациенты категории I имеют остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции;
- пациенты категории II имеют органную дисфункцию, которая сохраняется после выздоровления;
- пациенты категории III имеют новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции.

Наконец, Fernandez-de-Las-Penas и др. предложили следующую классификацию, основанную на временном интервале [16]:

- симптомы, потенциально связанные с инфекцией (до 4–5 недель);
- острые симптомы после COVID (с 5-й по 12-ю неделю);
- длительные симптомы после COVID (с 12-й недели по 24-ю неделю);
- стойкие пост-COVID-симптомы (длящиеся более 24 недель).

NOTA BENE!

С учетом «классификационных разночтений» напрашивается вывод о необходимости создания единой классификации, которая позволит стандартизировать диагностические, терапевтические, а также исследовательские подходы в изучении ПКС.

Среди наиболее часто встречающихся клинических проявлений ПКС следует отметить выраженную усталость, одышку, «мозговой туман», головные боли, депрессию, мышечную слабость, мышечно-скелетные боли [17–21]. Помимо разнообразных длительно сохраняющихся клинических симптомов у пациентов с ПКС могут выявляться аутоантитела, характерные для иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [22].

Частота развития ПКС, его продолжительность также находятся на этапе изучения. По оценкам, симптомы ПКС развиваются у 10–35% пациентов, не нуждающихся в госпитализации и независимо от сопутствующих

заболеваний [23, 24], в то время как уровень заболеваемости ПКС среди госпитализированных пациентов и пациентов с тяжелым течением достигает 80% [25, 26].

Так, по результатам работы С. Huang и соавт. [27] было оценено состояние 1733 госпитализированных пациентов, перенесших COVID-19. Длительность наблюдения в среднем составила 186 дней (95% ДИ: 175–199 дней). Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли больные, которые перенесли COVID-19 без кислородной поддержки (n=439 пациентов), во вторую – пациенты с кислородной поддержкой (n=1172), третью составили больные, которым потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии (n=122). 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.

По результатам другого исследования – Н. Kemp и соавт. [28], частота развития ПКС составила 10%. Из 4182 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 сохранение симптомов после завершения острого периода болезни через месяц было отмечено у 13%, через 3 месяца – у 4,5%, через три месяца – у 2,3% из них [28].

Более высокую частоту развития ПКС продемонстрировали египетские ученые I. Galal и соавт. [29], наблюдавшие когорту из 430 пациентов, перенесших COVID-19. Длительность наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции составила $176 \pm 35,1$ дней. При этом симптомы заболевания отмечались 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%.

NOTA BENE!

Частота развития постковидного синдрома в популяции окончательно не определена и значительно варьирует в разных исследованиях, что, по всей видимости, зависит от особенностей исследуемых когорт – этнической принадлежности пациентов, пола, возраста, степени тяжести коронавирусной инфекции, частоты и характера коморбидных заболеваний и состояний.

Наряду с изучением и разработкой новых подходов к лечению коронавирусной инфекции, большое число исследований в настоящее время посвящено изучению этиопатогенеза ПКС, поскольку понимание механизмов его развития составляет основу выбора эффективной терапии. Причины развития ПКС остаются в значительной степени неизвестными. Результаты проведенных исследований указывают на важную роль длительно персистирующего воспаления [22].

В недавно опубликованной передовой статье в *Ann Rheum diseases* Calabrese L и Winthrop KL выделяют несколько возможных этиопатогенетических механизмов ПКС [30]. Среди них:

- поражение органов-мишеней как последствия тяжелой формы COVID-19;
- последствия стойкой и возможной скрытой вирусной инфекции;
- обострение сопутствующих заболеваний, включая клинически скрытые аутоиммунные и аутовоспалительные состояния;
- *de novo* аутоиммунное или аутовоспалительное заболевание, вызванное стойкой активацией иммунной системы или аутоиммунитетом;
- неизвестные механизмы.

При этом следует отметить тот факт, что у каждого конкретного пациента развитие ПКС может основываться на более чем одном механизме.

Среди важнейших органных поражений, вносящих большой вклад в клинические проявления постковидного синдрома, можно выделить следующие: поражение нервной системы, поражение легких, поражение поджелудочной железы, сердечно-сосудистой системы, почек и др.

NOTA BENE!

Механизм поражения нервной системы многокомпонентный и развивается у пациентов как с выраженной клинической симптоматикой, так и практически у бессимптомных пациентов [31, 32].

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. Изменение функции центральной нервной системы (например, измененный психический статус и нейрокогнитивные нарушения) в том числе связывают с IL-6, который может проникать через гематоэнцефалический барьер и приводить к такого рода осложнениям [33].

Воспаление, связанное с COVID-19, может сопровождаться нарушением обмена гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), что, как предполагают, лежит в основе развития нейромоторной и когнитивной усталости и объясняет апатию и исполнительный дефицит [34].

В эксперименте на животных было показано, что состояние, вызванное гипервоспалительным действием IL-6, может снижать плотность рецепторов ГАМК [34].

NOTA BENE!

Известно, что коронавирусы являются нейротропными и могут проникать через гематоэнцефалический барьер и проникать в ЦНС через периферические или обонятельные нейроны. Еще одной возможной причиной развития постинфекционного дефицита памяти является поражение инфекцией гиппокампа, который особенно уязвим для коронавирусной инфекции [35].

Вирусная и последующая аутоиммунная «атаки» могут приводить к развитию клинически выраженных форм моно- и полинейропатии, а также энцефалита. С данной патологией связывают, в частности, anosmia и ageusia – характерные ранние симптомы инфекции SARS-CoV-2. Около 10% больных имеют такие симптомы энцефалита, как стойкие головные боли, головокружение, слабость, сонливость и дезориентация [35].

Развитие патологии периферической нервной системы и ЦНС также связано с системным васкулитом, тромбоэмболическими осложнениями на уровне мелких и крупных сосудов, дисбалансом PAAC 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 [36–38].

Поражение сосудов совместно с повышением уровней фактора роста эндотелия сосудов, IL-6 и TNF α , которые выявляются в воспалительной

фазе острого респираторного дистресс-синдрома, могут быть причиной развития легочного фиброза с неконтролируемой фибропролиферацией после перенесенного COVID-19 [39].

Итальянское исследование, включающее 238 пациентов (средний возраст – 61 год; 59,7% мужчин), госпитализированных по поводу тяжелой формы COVID-19, показало, что 128 (53,8%) из них имели проявления дыхательной недостаточности через 4 месяца и более после перенесенной коронавирусной инфекции [40].

Фиброзные изменения могут захватывать миокард. Среди причин развития кардиосклероза следует отметить следующие: 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 [41]. Кардиосклероз приводит к формированию дилатационной кардиомиопатии, снижению фракции выброса и развитию хронической сердечной недостаточности [42, 43].

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. Некроз клеток эндокринной системы также вызывается васкулитом, гипоксией, системной воспалительной реакцией и вторичными аутоиммунными процессами. Например, зафиксирована молекулярная мимикрия S-протеина SARS-CoV-2 и адренокортикотропного 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 [44, 45].

Не менее важным аспектом является влияние коронавируса на эндокринную функцию поджелудочной железы.

SARS-CoV-2 может вызвать разрушение β -клеток поджелудочной железы и спровоцировать развитие сахарного диабета. Было показано, что коронавирус может инфицировать и реплицироваться в островках поджелудочной железы человека и приводить к снижению секреции

инсулина [46]. Это сопровождается развитием декомпенсации сахарного диабета с необходимостью коррекции дозы инсулина [47], а также в ряде случаев быть триггером развития сахарного диабета [48]. Повреждение β -клеток поджелудочной железы связывают с хроническим воспалением, опосредованным гиперпродукцией цитокинов, а также с нарушением аутоиммунитета с выработкой аутоантител у генетически предрасположенных лиц [48].

Выдвигается предположение о том, что сосудистая дисфункция также имеет отношение к формированию ПКС.

Через четыре недели после дебюта коронавирусной инфекции, подтвержденной положительным ПЦР-тестом, у 64-летней женщины развился синдром церебральной гипоперфузии с головокружением, «мозговым туманом», ощущением жжения в конечностях [49]. Авторы связывают развитие симптомов с аномальной артериальной вазоконстрикцией и иммуноопосредованной дисфункцией, которые вызвали недостаточность ауторегуляции головного мозга. Подтверждением правильности высказанного предположения явилось ослабление симптомов после введения внутривенного иммуноглобулина, что по мнению авторов косвенно указывает на аутоиммунный механизм дисфункции, которую запустил COVID-19 [49].

Еще одним значимым аспектом влияния вируса SARS-CoV-2 на организм человека, является его прямое или опосредованное воздействие на эндотелий сосудов.

Вирусная инвазия, воспаление, повышение уровней факторов свертывания крови, гипоксия предрасполагают к развитию эндотелиальной дисфункции, коагулопатии, тромбоэмболическим осложнениям крупных кровеносных сосудов и нарушениям микроциркуляции как в острый период заболевания, так и при ПКС [50–52].

Повышенный риск развития тромбоэмболии легких, тромбоза глубоких вен и тромбоза других систем, проявляющихся активным кровотечением, был зарегистрирован у пациентов, уже вылечившихся от COVID-19 [53].

Недавнее исследование, проведенное в Ирландии, выявило повышенный уровень D-димера (> 500 нг / мл) у 25,3% из 150 пациентов с COVID-19, включая 60 пациентов с историей госпитализации, в срок до четырех месяцев после первоначального диагноза [54]. При этом повышенный уровень D-димеров у выздоравливающих пациентов чаще встречался, если пациент был в возрасте старше 50 лет и если при остром COVID-19 ему потребовалась госпитализация [54].

Поражение почек при тяжелой коронавирусной инфекции является значимым органным поражением, влияющим на течение заболевания, исход и развитие ПКС.

Вирус способен оказывать непосредственное цитопатическое действие на нефроциты, активировать ренин-ангiotензин-альдостероновую систему, приводить к развитию артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции и тромбозам ренальных сосудов с последующим нарушением функции почек. Согласно данным серии наблюдательных и когортных исследований, потенциально опасные ренальные осложнения отмечались у каждого пятого пациента, госпитализированного по поводу COVID-19. Исходом данной патологии может стать прогрессирующий нефросклероз с развитием или прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [55, 56].

Фиброзные изменения могут затрагивать и мышцы. Последствиями перенесенного COVID-19 являются рассеянный фиброз мышечной ткани, мышечная атрофия, а также нарушения нейротрансмиссивных процессов [57, 58].

Таким образом, органные поражения, развившиеся вследствие перенесенной коронавирусной инфекции, могут вносить значительный вклад в формирование ряда «долгосрочных» клинических симптомов, таких как одышка, слабость, утомляемость, мышечно-скелетные боли, головная боль, «мозговой туман», снижение когнитивных функций и др., что необходимо учитывать при определении тактики лечения пациентов с ПКС.

Наряду с органным поражением, «виновниками» стойких клинических симптомов ПКС могут стать: персистенция вируса SARS-CoV-2 активация латентной вирусной инфекции (Эштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса, герпес 6-го и 8-го типов и др.)

В настоящее время накапливаются данные, подтверждающие возможность персистенции SARS-CoV-2. Для подтверждения наличия живого вируса, а не его фрагментов применяют полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени с количественным определением числа копий. Так вирус был выявлен в содержимом носоглотки через 2,5 месяца [59–62], из дыхательных путей через 4 месяца [63, 64]. Продолжительное выделение SARS-CoV-2 также было обнаружено в фекалиях, независимо от проявления желудочно-кишечных симптомов, на срок до двух месяцев [65, 66].

Более недавнее исследование обнаружило нуклеиновые кислоты и белки SARS-CoV-2 в тонком кишечнике у 50% бессимптомных случаев COVID-19 через 4 месяца после начала заболевания [67].

Исследования подтверждают возможность персистенции SARS-CoV-2 в организме, итогом которой может стать хроническая активация иммунной системы с формированием симптоматики ПКС.

ВЭБ – это гамма-вирус герпеса человека. Известно, что он инфицирует и обычно становится латентным у более чем 90% населения земного шара [68.]. Он широко распространен во всех регионах мира. С реактивацией ВЭБ связаны различные клинические проявления. К ним относятся утомляемость, «мозговой туман», нарушение сна, артралгия, фарингит, миалгия, головные боли, лихорадка, желудочно-кишечные симптомы и различные кожные высыпания [69]. Учитывая схожесть симптоматики с ПКС авторы одного из недавно опубликованных исследований -Jeffrey E. и др., высказали предположение о том, что причиной его развития у части пациентов является реактивация ВЭБ [70].

В исследование было включено 185 пациентов. ПКС был выявлен в 30,3% (56/185), в том числе у 4 пациентов с изначально бессимптомным COVID-19. 66,7% (20/30) пациентов с ПКС по сравнению с 10% (2/20) лиц контрольной группы были положительными в отношении реактивации ВЭБ ($p < 0,001$, точный критерий Фишера). Авторы делают вывод о том, что многие симптомы ПКС могут быть обусловлены реактивацией ВЭБ, вызванной SARS-CoV-2.

Причиной стойких симптомов при ПКС может стать обострение уже имеющихся хронических заболеваний. Так, N. Attal и соавт. [71] 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. 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) [72–74].

COVID-19, нарушение аутоиммунитета и ревматические заболевания

Пересечение COVID-19 и аутоиммунитета сложное и двунаправленное. Для пациентов с ранее существовавшими клиническими или субклиническими аутоиммунными / аутовоспалительными заболеваниями существует вероятность того, что их заболевание и / или методы лечения могут повлиять на клиническое течение COVID-19, а COVID-19 в свою очередь,

может оказать влияние на основное заболевание. Для тех, у кого нет явных аутоиммунных / аутовоспалительных заболеваний, существует вероятность развитие новых иммуноопосредованных болезней.

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 [75, 76].

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. [77, 78].

В процессе анализа клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARSCoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [79–81].

Согласно современным представлениям, у генетически предрасположенных лиц различные вирусные инфекции [75], включая SARS-CoV-2 [83], могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам), ведущее к развитию аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодополняющих механизмов: «молекулярная мимикрия» вирусных и аутоантигенных эпитопов; процесс «распространения эпитопа» (epitope spreading); посторонняя (bystander) активация иммунного ответа; презентация «суперантигена»; стимуляция инфламماسом; нарушение синтеза интерферона (ИФН) типа I.

Носительство полиморфизмов (мутаций) ряда генов ассоциируется как с тяжестью COVID-19, так и с риском развития ИВРЗ [75].

После перенесенного COVID-19 зафиксировано значительное повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ), формирование антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к Ro, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антиэритроцитарных антител и антифосфолипидных антител (аФЛ).

Роль аФЛ в патогенезе тромботических нарушений и их клиническое значение при COVID-19 до конца не ясны [84, 85].

Известно, что на фоне различных вирусных и бактериальных инфекций транзиторная гиперпродукция аФЛ имеет место у 10% здоровых лиц [87, 88]. Примечательно, что среди 163 представленных в литературе случаев гиперпродукции аФЛ на фоне вирусных инфекций у 116 пациентов наблюдалось развитие тромбозов. [86]. Это позволяет предположить, что при наличии генетической предрасположенности (и/или других факторов риска) даже транзиторный синтез аФЛ может приводить к гиперкоагуляции на фоне инфекции SARS-CoV-2. Имеются данные о том, что аФЛ чаще выявляются у пациентов с критическим COVID-19 [89, 90], могут персистировать после выздоровления и ассоциируются с тромбозом сосудов головного мозга [90]. Накапливаются данные, которые позволяют обсуждать патогенетическое значение аФЛ в развитии COVID-19-коагулопатии и существовании так называемого «COVID-19-индуцированного АФС-подобного синдрома» [75]. Это подтверждается рядом исследований. Выявлено, что наличие высоких титров аФЛ коррелирует с «гиперреактивностью» нейтрофилов, в том числе с более тяжелым поражением легких и почек [91]. IgG-фракция, выделенная из сывороток пациентов с COVID-19, обладает способностью при введении мышам индуцировать развитие тромбозов. Выделение «аутоиммунного» субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии может иметь важное значение с точки зрения персонализации антикоагулянтной и противовоспалительной терапии [92].

Аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами ИВРЗ, но и могут принимать непосредственное участие в развитии системного воспаления за счет различных механизмов: активации системы комплемента, образовании комплемент-активирующих иммунных комплексов и прямого цитотоксического повреждения неинфицированных клеток. Присутствие аутоантител ассоциируется с более тяжелым течением коронавирусной инфекции [75, 93].

Антиядерные антитела (АЯА,) в том числе склеродермический тип антинуклеарного фактора (АНФ) (анти-PM-Scl и анти-Scl-70), характерный для легочного фиброза, чаще выявляются у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [94], нуждающихся в пребывании в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и проведении ИВЛ [95, 96].

Как показало недавно проведенное исследование, в сыворотках 13% пациентов с COVID-19 присутствуют анти-ДНК которые ассоциируются с тяжелым течением COVID-маркерами клеточного повреждения (лактатдегидрогеназа, креатин-киназа), повышенной концентрацией D-димеров [97].

Другим «аутоиммунным» биомаркером, выявляемым в сыворотках пациентов с COVID-19-пневмонией, являются анти-Ro/SS-A, которые ассоциируются

с развитием ИЗЛ у пациентов с синдромом Шегрена и ювенильным дерматомиозитом [98].

В целом, аутоантитела с различной специфичностью обнаруживаются более чем у 50% пациентов с COVID-19 (у 25% выявлялись АЯА, чаще характерные для ПМ/ДМ и ССД), в контрольной группе – менее чем у 15%. Интересно, что гиперпродукция аутоантител ассоциируется с синтезом антител к структурным белкам SARS-CoV-2 (S1, S2, N, N), а также NSP1 (SARS-CoV-2 nonstructural protein 1) и метил-трансферазе.

Эти данные привлекают внимание к важному механизму аутоиммунитета при COVID-19, связанному с феноменом «молекулярной мимикрии» между белками вируса и организма человека.

Последствием «молекулярной мимикрии» может быть перекрестное взаимодействие антител к вирусным эпитопам SARS-CoV-2 и «аутоантигенным» детерминантам клеток пациентов с COVID-19 [75].

Предполагается, что в некоторых случаях иммунный ответ против SARS-CoV-2 (при заражении вирусом или вакцинации против вирусной инфекции) может способствовать развитию воспаления и аутоиммунной патологии у пациентов с COVID-19 (антителозависимое усиление инфекции) [75, 99–101]. С другой стороны, перекрестная реактивность аутоантител с SARS-CoV-2 или интерференция с ревматоидными факторами может быть причиной «ложноположительных» результатов при определении анти-SARS-CoV-2 с целью диагностики перенесенной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [75, 102].

Высказано предположение, что SARS-CoV-2, связываясь с АПФ2, может индуцировать синтез антител, которые, образуя иммунные комплексы, вызывают развитие васкулита при COVID-19 [103].

NOTA BENE!

Анализируя взаимоотношения коронавирусной инфекции и ревматических заболеваний, можно выделить три основных направления, существенных для пациентов после перенесенной инфекции:

- возможность дебюта ревматического заболевания;
- обострение заболеваний и развитие стойкого скелетно-мышечного болевого синдрома (с участием разных механизмов), имитирующего развитие ревматического заболевания.

Анализ исследований, представленных в PubMed и Medline, указывает на редкость развития артритов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Описано несколько случаев реактивного артрита, пять случаев ревматоидного артрита и два случая спондилоартрита. Реактивный артрит развивался в интервале от 8-го до 21-го дня после выписки из стационара, ревматоидный артрит – в интервале 1–6-й недели после острой фазы болезни. Эти случаи были в разных возрастных группах с различным течением заболевания, а также проявлениями в суставах верхних и нижних конечностей [104]. По всей видимости, SARS-CoV-2 приводят в большей степени к развитию артралгического и миалгического синдромов, чем артритов. По литературным данным, артралгия встречается у 15% пациентов с COVID-19, а миалгия – до 44% пациентов [105]. В литературе также описано несколько случаев развития СКВ после перенесенной коронавирусной инфекции [106–110], антифосфолипидного синдрома, имеются описания клинических случаев дебюта полимиозита [114–116], системного склероза, васкулита крупных, средних и мелких сосудов [117–119].

Хотя описанные случаи соответствуют классификационным критериям, с учетом небольшого количества данных, остается неясным, являются ли эти клиничко-лабораторные симптомы временным явлением или нет, и каковы будут долгосрочные результаты.

Более того, имеется ряд общих клиничко-лабораторных синдромов, которые встречаются как при системных заболеваниях соединительной ткани, так и при тяжелой коронавирусной инфекции, что, несомненно, вызывает сложности при верификации диагноза.

Таким образом, перенесенная коронавирусная инфекция может сопровождаться нарушением аутоиммунитета, развитием аутовоспалительных и ИВРЗ, приводить к обострению имеющихся латентных вирусных и других заболеваний. Все это поднимает огромный пласт вопросов, нуждающихся в осмыслении и, несомненно, для ответа на них – в проведении серьезных международных исследований.

Постковидный синдром и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

В настоящее время невозможно представить лечение ревматических заболеваний, купирование острой и хронической боли без применения НПВП. НПВП стали важным инструментом в лечении остеоартрита (ОА), неспецифической боли в спине (НБС), ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов. Важность применения данного класса лекарственных средств у пациентов ревматологического профиля подтверждают международные рекомендации, включающие применение НПВП с позиций как симптоматического, так и базисного лечения.

NOTA BENE!

Пандемия коронавирусной болезни внесла настороженность в отношении возможности применения НПВП у пациентов.

Причиной этому послужило сообщение французского правительства о «серьезных побочных эффектах», возникающих при использовании НПВП у больных с инфекцией COVID-19, а вскоре после этого министр здравоохранения Франции Oliver Veran в твиттере написал, что использование противовоспалительных средств (ибупрофена, кортизона) может ухудшать течение COVID-19. Он рекомендовал отказаться от применения ибупрофена для лечения лихорадки, связанной с данной инфекцией, и использовать вместо него парацетамол [120]. Это сообщение, тотчас растиражированное средствами массовой информации, вызвало серьезную дискуссию в медицинском сообществе. [121, 122].

NOTA BENE!

Опасения в отношении применения нестероидных противовоспалительных препаратов в период пандемии COVID-19 были рассеяны последними эпидемиологическими исследованиями.

Наиболее веские данные по этому вопросу были получены в масштабной работе OpenSAFELY. В ходе этого исследования A. Wong и соавт. оценили частоту летальных исходов, связанных с COVID-19, у 536 423 больных, получавших НПВП, и 1 927 284 лиц, не принимавших эти препараты, а также у 708 781 больного РА и остеоартритом, 175 495 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) [123].

Недавно опубликованные рекомендации Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19 [124] определили место НПВП в лечении ИВРЗ в зависимости от стадии заболеваний и с учетом силы рекомендаций.

Как видно из представленных данных (таблица 1), в период пандемии пациентам, впервые заболевшим ИВРЗ при отсутствии контактов с больными COVID-19 и признаков инфекции SARS-CoV-2, в зависимости от показаний и активности процесса рекомендовано назначение НПВП (пункт 2.1. Уровень согласия высокий).

При отсутствии контактов с больными COVID-19 и признаков инфекции SARS-CoV-2 пациентам, страдающим ИВРЗ, рекомендуется продолжить терапию НПВП (пункт 2.3. Уровень согласия высокий).

Рассмотреть возможность возобновления противовоспалительной терапии у пациентов с ИВРЗ после перенесенного COVID-19 в случае неосложненных форм COVID-19 (пневмония легкого течения или ее отсутствие) можно через 10–14 дней от момента разрешения симптомов (пункт 4.1. Уровень согласия умеренный).

Решение вопроса о возобновлении противовоспалительной терапии у пациентов с ИВРЗ, перенесших тяжелую форму COVID-19, следует принимать в индивидуальном порядке (учитывая риск тромбоэмболических осложнений, наличие органной патологии и др.) (пункт 4.2. Уровень согласия умеренный).

Таблица 1

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19

Основные положения и рекомендации	Уровень согласия
1. Общие	
1.1. В период пандемии COVID-19 пациентам следует рекомендовать выполнение общих профилактических мероприятий, направленных на снижение риска инфицирования SARS-CoV-2, включая социальное дистанцирование, ношение масок, гигиену рук и др.	Высокий
1.2. Организаторам здравоохранения и врачам-ревматологам следует создать условия для сокращения очных обращений в медицинские учреждения за счет оптимального использования дистанционных методов (телемедицина, электронная почта, телефон и т. п.), оптимизации лабораторного мониторинга, интервалов между внутривенными инфузиями препаратов и др.	Высокий
1.3. При поступлении в медицинское учреждение пациенты должны предоставить справку об отрицательных результатах определения SARS-CoV-2, основанных на использовании стандартизованного ПЦР-теста.	Высокий
2. При отсутствии контактов с больными COVID-19 и признаков инфекции SARS-CoV-2	
2.1. Пациентам, впервые заболевшим ИВРЗ, в зависимости от показаний и активности процесса рекомендуется назначение монотерапии или комбинированной терапии СБПВП, тБПВП, ГИБП (за исключением РТМ), НПВП и ГК согласно рекомендациям АРР.	Высокий
2.2. В дальнейшем при совершенствовании программ профилактики инфекции SARS-CoV-2 перед назначением противовоспалительной терапии обязательно введение официально разрешенной вакцины.	Умеренный
2.3. Пациентам, страдающим ИВРЗ, рекомендуется продолжить терапию НПВП , СБПВП/тБПВП, иммуносупрессивными препаратами (ММФ, АЗА, ЦсА), ГИБП (кроме РТМ); не следует быстро снижать дозу или прекращать прием ГК, но необходимо стремиться к оптимизации дозы препаратов.	Умеренный
2.4. При высокой вероятности поражения (или ухудшения функции) жизненно важных органов, связанного с ИВРЗ, не следует отменять или снижать дозу ЦФ, и продолжить лечение БЛМ.	Умеренный
2.5. Следует рассмотреть возможность отсрочки первичного/повторного (планового) применения РТМ при отсутствии потенциально опасных для жизни проявлений, в случаях стойкой ремиссии ИВРЗ, при устойчивом снижении В-клеток и/или гипогаммаглобулинемии (увеличении риска инфекционных НЛР).	Умеренный
2.6. При применении деносумаба целесообразно увеличение интервалов между инъекциями до 8 и более мес.	Умеренный

2.7. При наличии показаний ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II назначают или продолжают использовать в эффективной терапевтической дозе.	Высокий
3. После достоверного контакта с лицами, инфицированными SARS-CoV-2, и при наличии достоверного или предполагаемого COVID-19	
3.1. Срочное выполнение ПЦР-исследований мазков из носоглотки / ротоглотки.	Высокий
3.2. У пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, не следует инициировать терапию СБПВП, ГИБП и тБПВП при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.	Умеренный
3.3. В зависимости от тяжести COVID-19 следует временно приостановить проводимую противовоспалительную терапию; продолжить прием ГК <10 мг/сут. (в эквиваленте преднизолона); отсрочить назначение / приостановить проведение терапии СБПВП, тБПВП или ГИБП на время среднего инкубационного периода (6 дней после проведения теста ПЦР), после чего вернуться к обсуждению плана дальнейшего ведения пациента.	Высокий
4. Возобновление противоревматической терапии у пациентов с ИВРЗ после перенесенного COVID-19	
4.1 Для больных с неосложненными формами COVID-19 (пневмония легкого течения или ее отсутствие) рассмотреть возможность возобновления противовоспалительной терапии через 10–14 дней от момента разрешения симптомов.	Умеренный
4.2. Решение вопроса о возобновлении противовоспалительной терапии у пациентов с ИВРЗ, перенесших тяжелую форму COVID-19, следует принимать в индивидуальном порядке (учитывая риск тромбозмболических осложнений, наличие органной патологии и др.).	Умеренный
5. Вакцинация	
5.1 В период пандемии COVID-19 при отсутствии противопоказаний всем пациентам с ИВРЗ и членам семьи следует рекомендовать вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции в соответствии с национальными рекомендациями.	Высокий
5.2 После вакцинации против SARS-CoV-2 пациенты с ИВРЗ и члены их семей должны продолжать следовать всем вышеперечисленным рекомендациям, касающимся профилактики COVID-19.	Высокий
5.3. Вакцинацию рекомендуется проводить на фоне низкой активности или ремиссии ИВРЗ, оптимально – за 4 недели до начала лечения препаратами с предполагаемой иммуносупрессивной активностью.	Высокий
5.4. Пациенты с лекарственной аллергией в анамнезе или страдающие заболеваниями, при которых имеет место высокий риск лекарственной аллергии или идиосинкразии (системная красная волчанка и др.), должны наблюдаться в течение не менее 150 мин после вакцинации.	Высокий

5.5. Учитывая отсутствие достоверных данных о связи эффективности вакцинации с титрами анти-SARS-CoV-2, определение антител в динамике не является обязательным, хотя в дальнейшем может иметь значение для оценки выраженности коллективного иммунитета.	Умеренный
5.6. У пациентов ИВРЗ, получающих ГК, рекомендуется снизить дозу <10 мг/сут.	Высокий
5.7. Пациенты с ИВРЗ, получающие терапию противовоспалительными препаратами, должны следовать следующим рекомендациям в отношении терапевтической тактики: • метотрексат: отменить препарат на 2 недели после каждой процедуры вакцинации; • тсБПВП, ММФ, ЦФ: пропустить применение препарата в течение 1 недели после каждой дозы вакцины; • абатацепт п/к: пропустить применение препарата в течение 1 недели до и 1 недели после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений; • абатацепт в/в: пропустить применение препарата в течение 4 недель до и 1 недели после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений; • ритуксимаб: начать вакцинацию через 12 нед.(минимально) – 6 мес. (оптимально) от момента последнего введения препарата и за 4 недели до предстоящей инфузии.	Умеренный
5.8. У пациентов, получающих внутривенную «пульс»-терапию ЦФ и ГК, вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через 1 месяц после плановой инфузии.	Умеренный
6. Постковидный-19 синдром	
Рекомендации не разработаны. В зависимости от спектра клинических проявлений возможно назначение витамина D, НПВП, ГХ, ГК в низких дозах, антикоагулянтов, антидепрессантов и антифиброзной терапии.	Низкий

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; тБПВП – «таргетные» базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; РТМ – ритуксимаб; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; АРР – Ассоциация ревматологов России; ММФ – микрофенолата мофетил; АЗА – азатиоприн; ЦсА – циклоспорин А; БЛМ – белимумаб; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ЦФ – циклофосфамид; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; ГХ – гидроксихлорохин.

Более детально рекомендации по применению НПВП в разные периоды заболевания, а также в случае проведения вакцинации изложены в таблице 2.

В случае отсутствия инфекции SARS-CoV-2 рекомендовано продолжить принимаемые НПВП. При подозрении на инфекцию SARS-CoV-2 продолжить прием НПВП при наличии показаний. Если выявлен положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2, то прием НПВП можно продолжить при наличии показаний. Рекомендации аналогичны – продолжить при наличии показаний, при развитии заболевания и выздоровлении.

Следует отметить, что в случае принятия пациентом решения о вакцинации, прерывания лечения НПВП не требуется.

Таблица 2

Рекомендации по терапии и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19

Терапия	Характеристика COVID-19					
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Вздоровление	Вакцинация
Парацетамол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
НПВП	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
ГКС	Продолжить	Продолжить (попытаться снизить дозу)	Продолжить (попытаться снизить дозу <10 мг/сут)	Продолжить	Продолжить	Проводить

Примечание: ГКС – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таким образом, спустя более года от начала пандемии мы возвращаемся к традиционной терапии ревматических заболеваний, основываясь на результатах проведенных исследований, уровнях согласия, тщательно взвешивая назначение каждого препарата в контексте эффективности/безопасность.

Если позиция по применению НПВП у пациентов ревматологического профиля в острый период коронавирусной инфекции при выздоровлении в целом определена [124], то при развитии постковидного синдрома опыт применения НПВП только начинает накапливаться.

Основная задача врача ревматолога, терапевта в этот период определить правильную «точку приложения» НПВП, соблюдая баланс эффективности/безопасность.

Рассуждая о ПКС и комплексе симптомов, характерных для этого состояния, целесообразно большинство из них обозначить термином «мышечно-

скелетная боль» (МСБ), объединив разные по механизму развития болевые ощущения в суставах (артралгии, артрит), связках, мышцах, костях. МСБ может быть обусловлена как непосредственно поражением костно-мышечной системы вследствие воспаления, старта нового ревматического заболевания или обострения существующего заболевания, так и эндокринными нарушениями, органическими повреждениями, психоэмоциональными нарушениями после перенесенного ковида.

Симптомы мышечно-скелетной боли являются одним из основных проявлений ПКС. По данным ряда исследований, частота мышечно-скелетной боли колеблется от 19,6 до 43% [125, 126] и представляет собой значительную проблему для врачей общей практики, терапевтов и ревматологов.

Механизм развития скелетно-мышечной боли у пациентов с ПКС имеет многофакторную природу и до конца не ясен.

Значимую роль в формировании скелетно-мышечной боли играет тканевое повреждение с развитием дегенеративных процессов вследствие вирусной агрессии, системного иммунного воспаления, нарушений микроциркуляции и тромбозов; поражение нервной системы – сенсорной, ноцицептивной, вегетативной; психоэмоциональные нарушения [127].

До выстраивания стратегии лечения СМБ необходимо тщательное обследование пациента с выявлением основного патогенетического механизма ее развития (ноцицептивная, психогенная, невропатическая); определение выраженности органических повреждений.

Следует отметить, что коронавирусная инфекция внесла существенный вклад в повышение рисков развития побочных эффектов при назначении лекарственной терапии. Эндотелиальная дисфункция, повышенный риск тромбоэмболических осложнений, высокий гастроэнтерологический риск вследствие необходимости длительного приема антикоагулянтов, антиагрегантов, глюкокортикоидов.

NOTA BENE!

Несмотря на увеличение когорты лиц с повышенным риском развития нежелательных реакций вследствие перенесенных после коронавирусной инфекции сердечно-сосудистых осложнений, последствий применения многокомпонентной терапии, польза при назначении НПВП лицам с ПКС превышает риски.

Это нашло отражение в Рекомендациях Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19 [124]. В соответствии с рекомендациями возможно назначение НПВП в зависимости от спектра клинических проявлений (пункт 6. Уровень согласия низкий).

Все это диктует необходимость учета всех факторов риска перед назначением НПВП.

Все НПВП, хотя имеют различную химическую структуру, действуют на общую фармакологическую мишень – фермент циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), работа которого обеспечивает синтез простагландина E2, важнейшего медиатора боли и воспаления. Поэтому все препараты этой группы (разумеется, при использовании в эквивалентных дозах) демонстрируют примерно равную анальгетическую активность.

Различие между НПВП заключается в риске развития так называемых «класс-специфических» нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) [128–130].

Поэтому важно находить баланс между параметрами безопасности как со стороны ЖКТ, так и ССС. Очень важно, чтобы суммарный риск осложнений (и ЖКТ, и ССС, и почек) был на приемлемо низком уровне, когда польза от применения лекарства существенно превосходит возможный вред от НР.

NOTA BENE!

В настоящее время в нашей стране накоплен большой опыт активного применения препарата Аэртал (ацеклофенак) для купирования острой и хронической боли. Это эффективный, хорошо известный практикующим врачам препарат, который с успехом используется во многих странах мира уже более тридцати лет [131–133].

Аэртал (ацеклофенак) ингибирует экспрессию как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. При его применении отмечается снижение активности ЦОГ-2 более чем на 97%, а ЦОГ-1 – лишь на 46%. По своей селективности Аэртал (ацеклофена) превосходит целекоксиб и нимесулид [134], что позволяет препарату приблизиться к селективным ингибиторам ЦОГ-2.

Ацеклофенак был создан в 1984 г. фирмой Almirall Prodespharma S.A. (Испания) в 1984 г. С момента своего появления эффективность

и безопасность этого препарата были подтверждены серией рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), Dolley M. и сотр., была проведена огромная работа с выполнением метаанализа 13 РКИ с активным контролем (n=3574) и анализом ряд наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (n=142746). Было показано, что ацеклофенак обладает хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом при лечении больных ревматическими и неревматическими заболеваниями. Он достоверно уменьшал боль и улучшал функцию пораженных суставов при ОА, число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА), купировал болевые ощущения и улучшал функцию позвоночника при анкилозирующем спондилите (АС). Он не уступал и даже по отдельным параметрам превосходил препараты сравнения: диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен [135].

Хотя Аэртал (ацеклофенак) доказал свой терапевтический потенциал при различных ревматических заболеваниях, все же наиболее важной областью применения этого препарата является остеоартрит (ОА). Несомненным преимуществом Аэртала (ацеклофенака), которое определяет его место в качестве «препарата выбора» при ОА, следует считать положительное влияние этого препарата на метаболизм суставного хряща. Это факт подтверждает, в частности, работа Dingle J. и соавт., которые исследовали действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Были изучены 650 проб, полученных при артроскопии у больных ОА, и 180 здоровых людей. Оказалось, что почти все НПВП, в том числе индометацин, ибупрофен и диклофенак, *in vitro* оказывали нейтральное или отрицательное воздействие на состояние суставного хряща. Иное действие показал ацеклофенак – он не усиливал разрушения хрящевой ткани и, более того, способствовал ее активному восстановлению, подавляя катаболическое воспаление [136].

Аэртал (ацеклофенак) снижает содержание простагландина (ПГ) E₂ в синовиальной жидкости и подавляет выработку ПГЕ₂ полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками. Содержание диклофенана и 4-гидроксидиклофенана в плазме после приема внутрь 100 мг ацеклофенана составляло 50 и 80 нг/мл соответственно [137]. Эти концентрации достаточно высоки, что позволяет эффективно подавлять воспалительные изменения у больных РА. Снижение выработки ПГЕ-2 клетками синовиальной оболочки у больных РА отмечается уже при концентрациях диклофенана и 4-гидроксидиклофенана 0,4 и 5,3 нг/мл соответственно.

Аэртал (ацеклофенак) доказал свою эффективность в лечении боли в нижней части спины, РА, подагры, околосуставных мягких тканей [138–140].

NOTA BENE!

Важным преимуществом Аэртала (ацеклофенака) является наличие разных форм выпуска препарата. Так, применение такой формы Аэртала, как порошок для приготовления суспензии, позволяет быстро достичь пиковой концентрации препарата и купировать острый болевой синдром, что является особенно актуальным у пациентов с острым приступом подагры и БНЧС.

В период пандемии при назначении НПВП на первый план, несомненно, выходят вопросы безопасности их применения. Учитывая тот факт, что коронавирусная болезнь значительно повысила удельный вес лиц, относящихся одновременно к группам умеренного и высокого гастроэнтерологического и кардиоваскулярного рисков, то тот НПВП, который удачно сочетает в себе хороший профиль гастро- и кардиоваскулярной безопасности, несомненно, будет являться препаратом выбора.

NOTA BENE!

Аэртал (ацеклофенак) – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2, с этой точки зрения, занимает удачную позицию между неселективными НПВП и коксибами, что делает его использование заманчивым у пациентов с ПКС.

Низкий риск развития гастроэнтерологических осложнений при применении Аэртала (ацеклофенака) подтвержден серией РКИ, исследованиями случай-контроль. E.L.M. Gonzalez и соавт. [141] обобщили имеющиеся в литературе данные о применении ибупрофена, рофекоксиба, ацеклофенака, целекоксиба, кеторолака, пироксикама, напроксена, индометацина, мелоксикама и диклофенака. При изучении частоты перфораций и кровотечений из верхних отделов ЖКТ было показано, что относительный риск (ОР) возникновения таких осложнений для неселективных НПВП составлял 4,50 (95% доверительный интервал, ДИ 3,82–5,31), для селективных ЦОГ-2-ингибиторов – 1,88 (95%ДИ 0,96–3,71). При этом для ацеклофенака ОР равнялся 1,44 (95% ДИ 0,65–3,2).

Наиболее важным свидетельством преимущества Аэртала (ацеклофенака) в отношении риска ЖКТ-осложнений являются данные серии эпидемиологических исследований [142–144] J. Castellsague и соавт. [145], которые провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований. В них оценивался относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Согласно суммарным данным, Аэртал (ацеклофенак) демонстрировал наименьший относительный риск: ОШ 1,43 (0,65–3,15), такой же, как селективный ЦОГ-2-ингибитор целекоксиб: 1,45 (1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 1,54–2,20), диклофенака (3,34; 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 2,70–5,69), напроксена (4,1; 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 2,19–5,90;

Определенный интерес в отношении изучения аспектов кардиоваскулярной безопасности представляет эпидемиологическое исследование (по типу случай–контроль), проведенное финскими учеными [146]. В этой работе оценивался относительный риск кардиоваскулярных катастроф при использовании различных неселективных НПВП на основании информации о 33 309 случаях развития инфаркта миокарда (соответствующий по полу и возрасту контроль составил 138 949 лиц). Аэртал (ацеклофенак) демонстрировал более низкий относительный риск развития инфаркта миокарда – 1,23 (0,97–1,62), чем индометацин – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофен – 1,41 (1,28–1,55) и диклофенак – 1,35 (1,18–1,54).

Таким образом, Аэртал (ацеклофенак) по эффективности не уступает и даже несколько превосходит такие НПВП, как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и нимесулид: в сравнении с другими НПВП он на 20–50% реже вызывает гастралгии и другие неприятные симптомы со стороны ЖКТ.

NOTA BENE!

Еще одним значимым преимуществом Аэртала (ацеклофенака) является наличие разных форм выпуска препарата. В частности, в период пандемии, особенно у лиц с высоким кардиоваскулярным и гастроэнтерологическим риском, важное значение приобретает возможность применения высокоэффективных локальных форм Аэртала к которым относится инновационная микронизированная форма ацеклофенака в виде крема под названием Аэртал крем.

Преимущества микронизированной формы Аэртал крема (ацеклофенака) заключаются в возможности за счет микронизации глубоко и в достаточной высокой концентрации проникать в подлежащие ткани, быстро создавая в очаге воспаления терапевтическую концентрацию препарата при отсутствии системного действия. Исследование, проведенное Войченко Н.В. и др., показало хорошую эффективность и безопасность применения комплекса «фотоманнитотерапия + ультрафонофорез + 1,5% крема Аэртал» на область пораженных суставов у пациентов с ОА коленных суставов [147]. Это делает применение Аэртал крема безопасным, что является особенно важным в период пандемии, когда знания по эффективности и безопасности применения НПВП накапливаются.

NOTA BENE!

Таким образом, Аэртал (ацеклофенак) обладает сбалансированным сочетанием анальгетического, противовоспалительного потенциала и хорошей переносимости. Его можно применять как для быстрого обезболивания в ургентных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических РЗ. По фармакологическим свойствам он занимает удачную позицию «золотой середины» между коксибами и неселективными НПВП, что делает его использование целесообразным у подавляющего большинства ревматологических больных и, возможно, оптимальным препаратом для применения у пациентов с острой и хронической болью при ПКС.

Пандемия коронавирусной инфекции поставила перед медицинским сообществом большое число вопросов, ответы на которые требуют времени, проведения дальнейших широкомасштабных исследований. Одно является очевидным в настоящее время – польза от применений НПВП при наличии показаний превышает их негативный эффект.

Литература/References

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports. Available online: <https://www.who.int/emergencies/situation-reports> (accessed on 7 May 2021).
2. Lagier, J.C.; Million, M.; Gautret, P.; Colson, P.; Cortaredona, S.; Giraud-Gatineau, A. Outcomes of 3737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020, 36, 101791.
3. Eythorsson, E.; Helgason, D.; Ingvarsson, R.F.; Björnsson, H.K.; Olafsdóttir, L.B.; Bjarnadóttir, V. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: Population based cohort study. *BMJ* 2020, 371, m4529.
4. Maltezou, H.C.; Raftopoulos, V.; Vorou, R.; Papadima, K.; Mellou, K.; Spanakis, N.; Kossyvakis, A.; Gioula, G.; Exindari, M.; Froukela, E.; et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Infect. Dis.* 2021, 223, 1132–1138.
5. Pavli, A.; Theodoridou, M.; Maltezou, H.C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021. [CrossRef]
6. Havervall, S.; Rosell, A.; Phillipson, M.; Mangsbo, S.M.; Nilsson, P.; Hober, S.; Thelin, C. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA* 2021.
7. Taribagil P et al. *BMJ Case Rep* 2021;14:e241485. doi:10.1136/bcr-2020-241485
8. Patient-Led Research Collaborative. Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. Available online: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/> (accessed on 7 May 2021).
9. Meeting the challenge of long COVID. *Nat Med* 2020;26:1803. 20.
10. del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-Term health consequences of COVID-19. *JAMA* 2020;324:1723.
11. Patient-Led Research Collaborative Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. [(accessed on 7 May 2021)]; Available online: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1>.
12. Greenhalgh T, Knight M, A’Court M, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
13. Shin Jie Yong. / Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments *Infectious diseases*, 2021; VOL. 1, N.2, 1–18 <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
14. Becker R.C. COVID-19 and its sequelae: A platform for optimal patient care, discovery and training. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021;1–8. doi: 10.1007/s11239-021-02375-w.
15. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., El Sahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Post-acute COVID-19: An overview and approach to classification. [(accessed on 7 May 2021)]; *Open Forum Infect. Dis.* 2020 Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665635/>
16. Fernandez-de-Las-Penas C., Palacios-Cena D., Gomez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18:2621. doi: 10.3390/ijerph18052621.
17. Covid-19-Long-Term-Health-Effects. [(accessed on 7 May 2021)]; Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>
18. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
19. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *J. Med. Virol.* 2021;93:673–674. doi: 10.1002/jmv.26465.
20. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, Ma W.L., Wang X. Three-month follow-up study of survivorsof Coronavirus Disease 2019 after discharge. *J. Korean Med. Sci.* 2020;35:e418. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
21. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37.
22. Helena C. Maltezou, Androula Pavli, Athanasios Tsakris. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* 2021, 9, 497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
23. Greenhalgh T, Knight M, A’Court M, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
24. Tenforde M, Kim S, Lindsell C, Billig Rose E, Shapiro N.I., Files D.C., Gibbs K.W., Erickson H.L., Steingrub J.S., Smithline H.A., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020;69:993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
25. Covid-19-Long-Term-Health-Effects. [(accessed on 7 May 2021)]; Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>.
26. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignen A., Beaufils E., Bourbao-Tournois C., Laribi S., Flament T., Ferreira-Maldent N., Bruyère F., et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27:258–263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
27. 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
28. 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

29. 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
30. Calabrese L, Winthrop KL. *Ann Rheum Dis* June 2021 Vol 80 No 6 p 679-681
31. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, Bonini I, Koch G, Saltuari L, Quartarone A., et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J. Neurol. Sci.* 2021;420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271.
32. Garcia-Oscos F, Salgado H, Hall S, Thomas F, Farmer G.E., Jorge Bermeo J., Galindo L.C., Ramirez R.D., D'Mello S., Rose-John S., et al. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biol. Psychiatry*. 2012;71:574–582.
33. Trougakos I.P., Stamatiopoulos K., Terpos E., Tzitsilonis O.E., Aivalioti E., Paraskevis D., Kastiris E., Pavlakis G.N., Dimopoulos M.A. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed Sci.* 2021;28:9. doi: 10.1186/s12929-020-00703-5.
34. Garcia-Oscos F, Salgado H, Hall S, Thomas F, Farmer G.E., Jorge Bermeo J., Galindo L.C., Ramirez R.D., D'Mello S., Rose-John S., et al. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biol. Psychiatry*. 2012;71:574–582.
35. Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? *Brain Commun.* 2020;2:fcaa069. doi: 10.1093/braincomms/fcaa069.
36. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 pandemic: A neurological perspective. *Cureus*. 2020;29(12(4):e7889. doi: 10.7759/cureus.7889
37. Javed A. Neurological associations of SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2021;16. doi: 10.2174/181527320666210216121211
38. 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
39. Tale S., Ghosh S., Meitei S.P., Kolli M., Garbhapu A.K., Pudi S. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM*. 2020;113:837–838. doi: 10.1093/qjmed/hcaa255.
40. Bellan M, Soddu D, Balbo P.E., Baricich A., Zeppegno P, Avanzi G.C., Baldon G., Bartolomei G., Battaglia M., Battistini S., et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open*. 2021;4:e2036142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
41. 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
42. 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: 10.1080/14779077.2.2021.1844005
43. 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.
44. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л., Лила А.М., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Нестеренко В.А. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):255–262.
45. 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/jends/bvaa082
46. Muller J.A., Grob R., Conzelmann C., Kruger J., Merle U., Steinhart J., Weil T., Koepke L., PrelliBozzo C., Read C., et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat. Metab*. 2021;3:149–165. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1.
47. Hayden M.R. An immediate and long-term complication of COVID-19 may be type 2 diabetes mellitus: The central role of β -cell dysfunction, apoptosis and exploration of possible mechanisms. *Cells*. 2020;9:2475. doi: 10.3390/cells9112475.
48. Sathish T., Tapp R.J., Cooper M.E., Zimmer P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47:101204. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002.
49. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: A case report. *Eneurological Sci*. 2020;21:100276. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100276
50. Gautret P., Million M., Jarrot P.A., Camoin-Jau L., Colson P., Fenollar F., Leone M., La Scola B., Devaux C., Gaubert J.Y., et al. Natural history of COVID-19 and the therapeutic options. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2020;16:1159–1184. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640
51. Nazy I., Jevtic S.D., Moore J.C., Huynh A., Smith J.W., Kelton J.G., Arnold D.M. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost*. 2021;19:1342–1347. doi: 10.1111/jth.15283.
52. Brodard J., Kremer Hovingam J.A., Fontanam P., Studt J.D., Gruel Y., Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J. Thromb. Haemost*. 2021;19:1294–1298. doi: 10.1111/jth.15262.
53. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e241059. doi: 10.1136/bcr-2020-241059. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Townsend L., Fogarty H., Dyer A., Martin-Loeches I., Bannan C., Nadarajan P., Bergin C., O'Farrelly C., Conlon N., Bourke N.M., et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J. Thromb. Haemost*. 2021;19:1064–1070. doi: 10.1111/jth.15267
55. Amann K, Boor P, Wlech 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
56. Askari H, Sanadgol N, Azarneshad A, Tajbakhsh A, Rafei 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

57. 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
58. 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
59. Carmo A, Pereira-Vaz J, Mota V, et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2227–2231.
60. Kandetu TB, Dziuban EJ, Sikavi K, et al. Persistence of positive RT-PCR results for over 70 days in two travelers with COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020. DOI:10.1017/dmp.2020.450
61. Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH, et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8T-cell responses. *EBioMedicine.* 2021;64:103230.
62. Wang X, Huang K, Jiang H, et al. Long-term existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: host immunity, viral virulence, and transmissibility. *Virol Sin.* 2020;35(6):793–802.
63. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother.* 2020;27(2):406–409.
64. Li Q, Zheng XS, Shen XR, et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1): 1–28.
65. Park SK, Lee C, Park D, et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. DOI:10.1016/j.cgh.2020.06.005
66. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434–435.
67. Gaebler C, Wang Z, Lorenz JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591(7851): 639–644.
68. Neves, M.; Marinho-Dias, J.; Ribeiro, J.; Sousa, H. Epstein-Barr virus strains and variations: Geographic or disease-specific variants? *J. Med. Virol.* 2017, 89, 373–387. [J], [K. Kanda, T.; Yajima, M.; Ikuta, K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci.* 2019, 110, 1132–1139.
69. Straus, S.E.; Tosato, G.; Armstrong, G.; Lawley, T.; Preble, O.T.; Henle, W.; Davey, R.; Pearson, G.; Epstein, J.; Brus, I.; et al. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1985, 102, 7–16.
70. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation Jeffrey E. Gold , Ramazan A. Okyay, Warren E. Licht and David J. Hurley *Pathogens* 2021, 10, 763. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>
71. Alemanno F., Houdayer E., Parma A., Spina A., Del Forno A., Scatolini A., Angelone S., Brugliera L., Tettamanti A., Beretta L., et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE.* 2021;16:e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590.
72. Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020;95(4):674–676. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002
73. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgicencephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med(Lausanne).* 2021;7:606824. doi: 10.3389/fmed.2020.606824
74. 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
75. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):5–30.
76. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):123–132.
77. 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
78. 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
79. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2020 Dec 15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
80. Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmunity.* 2021;117:102592. doi: 10.1016/j.jaut.2020.10252955–57
81. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol.* 2020;4:65. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0]
82. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
83. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695
84. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лилл АН Аманиева ЛП, Лисицина ТА и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353–367.
85. Gkrouzman E, Barbaïya M, Erkan D, Lockshin MD. Reality check on antiphospholipid antibodies in COVID-19-associated coagulopathy. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jul 31. doi: 10.1002/art.41472
86. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Role of infectious origin in the antiphospholipid syndrome (including its catastrophic variant). *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(10):62. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x].
87. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018;27(4):572–583. doi: 10.1177/0961203317731532.
88. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, Liu Z, Yan X, Zhao Y, Li T, Zhu T. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):580–586. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9.86

89. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(4):572–583. doi: 10.1177/0961203317731532.
90. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, Liu Z, Yan X, Zhao Y, Li T, Zhu T. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):580–586. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9.86
91. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
92. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: A possible association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020;13:1179544120978667. doi: 10.1177/1179544120978667
93. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyppoldt F, Kaya Z, Bieber K, et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Front Immunol*. 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
94. Gazzaruso C, Stella NC, Mariani G, Nai C, Coppola A, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020 May 27:1–3. doi: 10.1007/s10067-020-05180-7
95. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Schreiner B, Hannemann M, et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front Immunol*. 2020;11:587517. doi: 10.3389/fimmu.2020.587517
96. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Giordini M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*. 2020;10.1111/cts.12908. doi: 10.1111/cts.12908
97. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease severity in COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
98. Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, Targoff IN, Miller FW, Rider LG, Mammen AL; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):988–995. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-215004
99. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: Implications for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021 Jan 19;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089
100. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100051. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100051
101. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res*. 2020;68(5):310–313. doi: 10.1007/s12026-020-09152-6
102. Kharlamova N, Dunn N, Bedri SK, Jerling S, Almgren M, et al. SARS-CoV-2 serological tests can generate false positive results for samples from patients with chronic inflammatory diseases. *medRxiv*. 2020.11.13.20231076. doi: 10.1101/2020.11.13.20231076
103. McMillan P, Uhal BD. COVID-19 – A theory of autoimmunity to ACE-2. *MOJ Immunol*. 2020;7(1):17–19.
104. Hannah Zacharias a, Shirish Dubey a,b,*, Gouri Koduri c, David D'Cruz Rheumatological complications of Covid 19 Autoimmunity Reviews 20 (2021) 9 crp 102883
105. Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720; 16. Marks M, Marks J.L. Viral arthritis. *Clin Med*. 2016;16:129–134.
106. Cardoso M.E., Hundal J., Feterman D. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin Rheumatol*. 2020;39. doi: 10.1007/s10067-020-05310-1.
107. Slimani Y, Abbassi R., El Fatoiki F.-Z., Barrou L., Chiheb S. Systemic lupus erythematosus and varicella-like rash following COVID-19 in a previously healthy patient. *J Med Virol*. 2021;93:1184–1187.
108. El Aoud S., Morin C., Lorriaux P., Obert J., Sorial D., Chaabouni T. COVID-19 presenting as lupus erythematosus-like syndrome. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020:1–4
109. Hali F., Jabri H., Chiheb S., Hafiani Y., Nsiri A. A concomitant diagnosis of COVID-19 infection and systemic lupus erythematosus complicated by a macrophage activation syndrome: a new case report. *Int J Dermatol*. 2021 Apr;17
110. Gracia-Ramos A.E., Saavedra-Salinas M.A. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int*. 2021;41(4):799–809. doi: 10.1007/s00296-021-04794-7.
111. Almadani M., Shiferson A., Swearingen B., Shih M., Jacob T., Rhee R. Compartment syndrome secondary to viral myositis as initial presentation in COVID-19 patient. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020 Dec;6(4):524–527. doi: 10.1016/j.jvscit.2020.08.021. [PMC free article]
112. Mangan M.S., Yildiz E. New onset of unilateral orbital myositis following mild COVID-19 infection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Apr;2:1–2. doi: 10.1080/09273948.2021.
113. Sacchi M.C., Tamiasso S., Lauritano E.C., Bonometti R. Case report of COVID-19 in an elderly patient: could SARS-CoV2 trigger myositis? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(22):11960–11963. doi: 10.26355/eurev_202011_23857.
114. Zhang H., Charnchi Z., Seidman R.J., Anziska Y., Velayudhan V., Perk J. COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve*. 2020 Sep;62(3):E57–E60. doi: 10.1002/mus.27003.
115. Lokineni S., Mortezaei M. Delayed-onset necrotizing myositis following COVID-19 infection. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;2. doi: 10.12890/2021_002461.
116. Tawfeeq H., Witham F., Dulay G.S. COVID-19 related calcific myositis cases. *BJR Case Rep*. 2021;7:120200120.
117. Manenti A., Farinetti A., Manco G., Mattioli A. Vasculitis and aortitis: COVID-19 challenging complications. *J Vasc Surg*. 2021;73(1):347–348.
118. Roncati L., Ligabue G., Fabbiani L., Malagoli C., Gallo G., Lusenti B. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol*. 2020;217
119. Uppal N.N., Kello N., Shah H.H. De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2020 Nov;5(11):2079–2083. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.012. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32839744; PMCID: PMC7439090.

120. Melville NA, Nainggol L. Are Warnings Against NSAIDs in COVID-19 Warranted? Доступно по ссылке / Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926940>
121. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лила А.М. Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):340–343
122. Минздрав Франции: Ибупрофен может ухудшить состояние при коронавирусе. Доступно по ссылке: <https://ren.tv/news/vmire/672805-minzdrav-frantsii-ibuprofen-mozhet-ukhudshit-sostoianie-pri-koronaviruse>
123. 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
124. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.Б., Никитинская О.А., Баранов А.А., Абдулганиева Д.И., Моисеев С.В., Загребнева А.И. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239–254.
125. 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.
126. 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).
127. 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
128. Каратеев А.Е., Порожева Е.Ю., Филатова Е.С. Может ли ацеклофенак рассматриваться в качестве современного преемника «золотого стандарта» НПВП диклофенака? Медицинский совет • №1, 2018, с.98–103.
129. Harifrooosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspscCanada.org), 2013, 16(5): 821–847.
130. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология, 2015, 1: 4–24.
131. Насонова В.А. Ацеклофенак (Аэртал) в ревматологической практике. Тер. Архив, 2005, 77(5): 87–90.
132. Лила А.М. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. РМЖ, 2009, 17(4):291–294.
133. Иголкина Е.В., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология, 2017, 11(3): 99–105.
134. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». Современная ревматология. 2013;7(2):88–94.
135. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*, 2001, 61(9):1351–1378.
136. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol*, 1999, 58(3): 125–129.
137. Kim E, Ihm C, Kang W. Modeling of aceclofenac metabolism to major metabolites in healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2016 Dec;31(6):458–463. doi: 10.1016/j.dmpk.2016.10.001
138. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomized clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):127–35.
139. Yang JH, Suk KS, Lee BH, et al. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J*. 2017 May;58(3):637–643. doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.637
140. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1836–42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4.
141. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal anti-inflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6): 1592–601. doi: 10.1002/art.27412
142. Lanas A, Garcia-Rodriguez L, Arroyo M, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut* 2006;55(12):1731–38.
143. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411–20.
144. Llorente M, Tenias J, Zaragoza A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94(1):13–8.
145. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127–46.
146. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27(14):1657–63.
147. Войченко Н.В., Сущеня Е.А., Волотовская А.В. Применение фотоманнитотерапии и ультрафонофореза 1,5% крема «Аэртал» при остеоартрозе. Медицинские новости, № 1, 2016, с 33–35.