

# ОСТРЫЙ АРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19



Врач-терапевт ЦПМСП №2 г. Донецка, Кононенко Л.В.

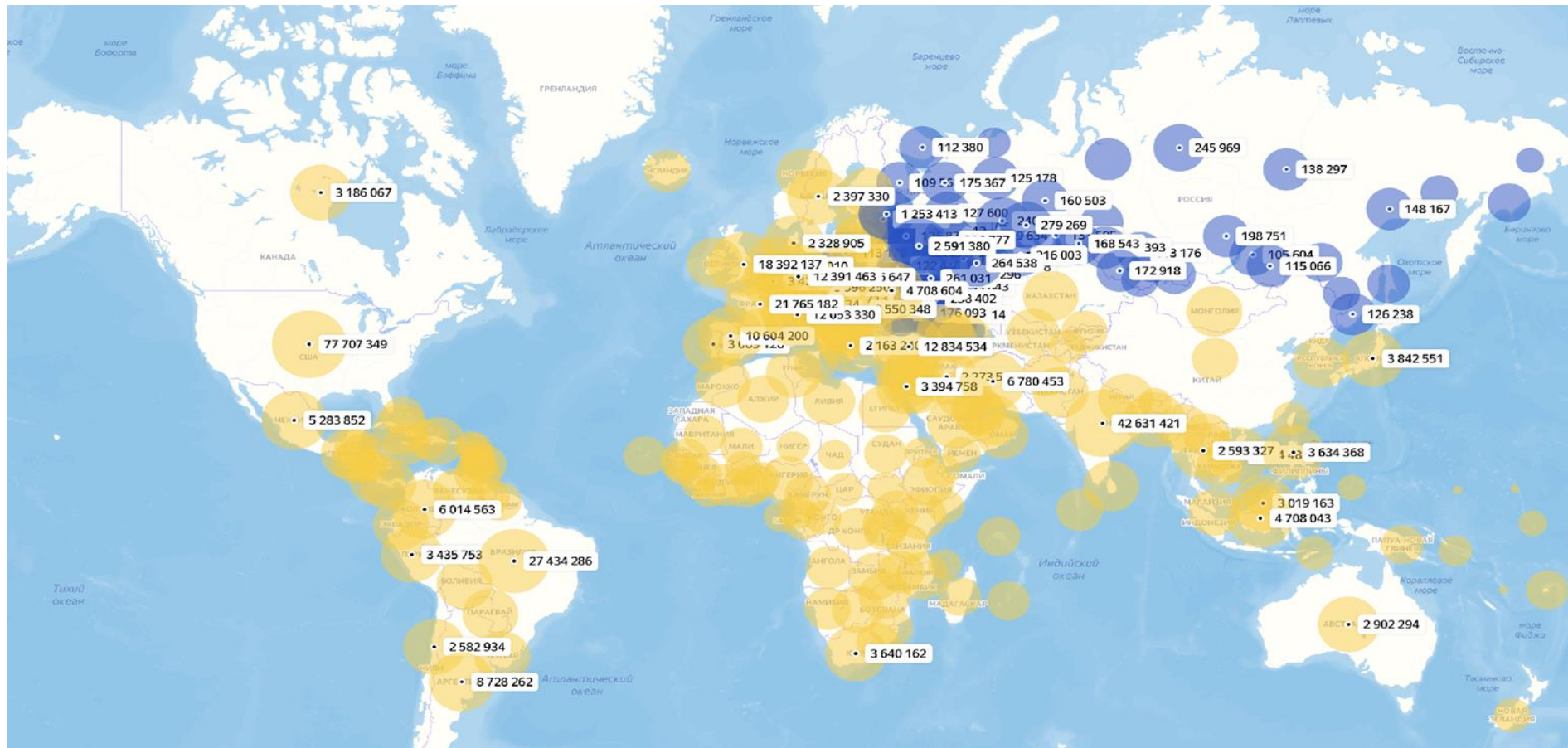


Доцент, к.мед.н. Куглер Т.Е.



Зав. кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка,  
доцент, к.мед.н. Тарадин Г.Г.

# Распространенность COVID-19



**Общая мировая статистика заражения COVID-19 на 13.02.2022 г. <https://coronavirus-monitorus.ru>**

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) – новый патоген, ответственный за развитие пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). На данный момент в мире зарегистрировано более 400 млн случаев заражения COVID-19, в Российской Федерации – более 13 млн случаев.

# COVID-19

COVID-19 чаще всего поражает дыхательную систему и характеризуется проявлениями острого респираторного заболевания с головной болью, утомляемостью, лихорадкой, внезапной потерей запаха и/или вкуса, развитием интерстициальной пневмонии. В литературе описаны и другие симптомы, например, артромиалгии, которые наблюдаются до 50,4% случаев.

- Поражение суставов при COVID-19 может происходить на разных стадиях заболевания, и представлено неспецифическими артралгиями или острым артритом. Эти проявления поддаются лечению нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но иногда требуется применение глюкокортикостероидов (ГКС).
- Развитие аутоиммунных и ревматических заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19, является актуальной проблемой здравоохранения. COVID-19 может демаскировать ранее не диагностированные ревматические состояния или провоцировать заболевание *de novo*.
- С начала пандемии COVID-19 было опубликовано несколько десятков случаев острого артрита, ассоциированного с SARS-CoV-2, и классифицированного авторами как реактивный артрит (ReA).

# Реактивный артрит

- РеА – воспалительное негнойное заболевание суставов, развивающееся в тесной хронологической связи (обычно не позднее, чем через 1 мес) с перенесенной кишечной или урогенитальной инфекцией. Он относится к группе серонегативных спондилоартритов и часто ассоциируется с HLA-B27.
- Клиническая картина разнообразна, но чаще всего включает в себя ассиметричный моно- или полиартрит, энтезит, дактилит. Возможны внесуставные проявления (конъюнктивит, увеит, язвы на слизистых оболочках, узловая эритема, аортит, поражение клапанного аппарата сердца, ногтей, кожи и т.д.), особенно при мочеполовой инфекции.
- Распространенность РеА в общей популяции, по данным большинства авторов, составляет 4,6-13 и 5-14 случаев на 100 тыс. населения для урогенной и энтерогенной форм, соответственно.
- Трудности эпидемиологического анализа связаны с разными классификационными и терминологическими подходами к постановке диагноза РеА и, как следствие, статистическим ошибкам.

*Schmitt SK. Reactive Arthritis. Infect Dis Clin North Am. 2017; 31(2):265-277.*

*Белов БС и соавт. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(4):414–20.*

Концепция РеА была пересмотрена в связи с наблюдаемым эпидемиологическим сокращением случаев заболеваний, передаваемых половым путем в странах с высоким социально-экономическим уровнем, а также расширением списка патогенов, ответственных за это заболевание. До последнего времени не принято окончательного решения о точных этиологических факторах РеА.

Мочеполовая система	Желудочно-кишечный тракт	Дыхательные пути
❖ Наиболее часты инфекции-триггеры		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Yersinia enterocolitica u pseudotuberculosis</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Salmonella enteritidis u typhimurum</i>	
	<i>Campylobacter jejuni</i>	
	<i>Shigella flexneri</i>	
	<i>Escherichia coli</i>	
	<i>Clostridia difficile</i>	
❖ Более редкие инфекции-триггеры		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Campylobacter lari</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Mycoplasma fermentans</i>	<i>Cryptosporidium</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Brucella abortus</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Hafnia alvei</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Blastocystis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Rothia mucilaginosa</i>

# Цель работы

- Обобщение клинических данных и лабораторно-инструментальных исследований, представляющих случаи острого артрита, ассоциированного с COVID-19
- Обсуждение возможных патогенетических механизмов аутоиммунных нарушений, которые могут вызывать это заболевание.
- Нами проведен анализ научных статей за период январь 2020 – январь 2022 гг., включающий обзоры, точки зрения, комментарии, серии случаев и отчеты о случаях.
- Основными базами данных, использованными для поиска медицинской литературы являлись PubMed и e-Library.



# Характеристика пациентов

- В таблице представлены 26 случаев острого артрита, возникшего после заражения COVID-19, которые были классифицированы авторами как РеА.
- **Диагноз COVID-19** был подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) при взятии мазка из носоглотки в 23 случаях и серологических методов – в 3 случаях.
- Мужчины болели чаще (n=17), чем женщины (n=9).
- **Средний возраст** заболевших составил  $46 \pm 14$  лет.
- **Сопутствующие заболевания** включали в себя ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, бронхиальную астму, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ожирение, неалкогольную жировую болезнь печени и псориаз.
- Менее половины пациентов были госпитализированы из-за COVID-19, и только три пациента проходили лечение в отделении интенсивной терапии. Эта информация подтверждает мнение об отсутствии связи между клинической тяжестью COVID-19 и развитием РеА.
- Проводимое лечение COVID-19 во всех случаях было различным, что исключает развитие артрита, как следствие побочного действия лекарственных средств.

# Характеристика случаев острого артрита, ассоциированного с COVID-19 (1)

№	Автор	Пол / возраст	Д-ка COVID-19	Начало РеА, дни	Пораженные суставы	HLA B-27	РФ, АНА, АЦЦП	СЖ – кристаллы, посев	СЖ SARS-CoV-2	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования	Лечение РеА, исход
1	R. Talarico et al.	М/45	ПЦР	1	Суставы кистей	н/д	РФ-АЦЦП+	н/д	н/д	СОЭ ↑ СРБ – N	УЗИ – синовит	Метилпреднизолон 16 мг, рецидив после отмены
2	E.M. Saricaoglu et al.	М/73	ПЦР	15	Суставы стопы	н/д	отриц.	н/д	н/д	СРБ, ферритин, D-димер ↑, мочевиная к-та – N	Рё-графия – N	НПВП, ремиссия на 22-е сутки
3	I.Y. Liew et al.	М/47	ПЦР	7	Правый коленный сустав	н/д	н/д	отриц.	отриц.	ВИЧ, сифилис, хламидиоз, гонорея – отриц.	Рё-графия – выпот, легкие ОА изменения	НПВП, триамцинолон, ремиссия
4	K. Ono et al.	М/50	ПЦР	21	Правый и левый голеностопные суставы	отриц.	АНА+ РФ, АЦЦП -	отриц.	н/д	СРБ ↑ ВИЧ, ВГ, АСЛО, микоплазма, хламидиоз – отриц.	н/д	НПВП, ГКС, умеренное улучшение
5	J.Salvatierra et al.	Ж/16	Серология	21	Суставы стопы	отриц.	отриц.	н/д	н/д	н/д	н/д	НПВП (напроксен), ремиссия на 5-й день
6	I. Jali	Ж/39	ПЦР	21	Суставы кисти	н/д	Отриц.	н/д	н/д	СОЭ и СРБ – N ВИЧ, ВГ – отриц.	Рё-графия – N	НПВП (целекоксиб), ремиссия через 2 нед
7	Z. Danssaert et al.	Ж/37	ПЦР	12	Правый лучезапястный сустав	н/д	отриц.	н/д	н/д	СОЭ и СРБ – N Болезнь Лайма, мочевиная к-та, посев крови отриц.	МРТ, УЗИ – признаки тендинита	Опиоиды, местные НПВП, гапапентин. Сохранение симптомов более мес.
8	S. Parisi et al.	Ж/58	ПЦР	25	Голеностопный сустав слева	отриц.	отриц.	н/д	н/д	СРБ ↑ анти-ЭЯА – отриц.	УЗИ – синовит	НПВП (ибупрофен), ремиссия
9	De Stefano et al.	М/30	ПЦР	26	Правый локтевой сустав	отриц.	отриц.	отриц.	отриц.	СРБ ↑ анти-ЭЯА – отриц.	н/д	НПВС, ГКС, ремиссия через 6 нед
10	I.Fragata et al.	Ж/41	ПЦР	28	Суставы кисти	н/д	н/д	н/д	н/д	СРБ - N	н/д	Преднизолон, ремиссия
11	M.Gibson et al.	М/37	ПЦР	35	Суставы кисти, лучезапястные, плечевые, локтевые, коленные	н/д	отриц.	н/д	н/д	СРБ ↑ анти-ЭЯА – отриц.	Рё-графия-N	НПВП, преднизолон 20мг, ремиссия
12	M.I. Gauri et al.	М/34	ПЦР	10	Правый коленный сустав	н/д	н/д	н/д	н/д	СРБ ↑	МРТ – умеренный выпот	НПВП, ГКС, ремиссия через 10 дн
13	S.Alivernini et al.	М/61	ПЦР	1	Коленный сустав	н/д	отриц.	отриц.	н/д	СРБ ↑	УЗИ – выпот	Барцитиниб, преднизолон, ремиссия



# Характеристика случаев острого артрита, ассоциированного с COVID-19 (2)

№	Автор	Пол / возраст	Д-ка COVID-19	Начало РеА, дни	Пораженные суставы	HLA B-27	РФ, АНА, АЦЦП	СЖ – кристаллы, посев	СЖ SARS-CoV-2	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования	Лечение РеА, исход
14	N.Yokogawa et al.	М/57	ПЦР	17	Лучезапястный, плечевой, коленные суставы	н/д	отриц.	отриц.	отриц.	СРБ ↑ ВИЧ, ВГ– отриц.	н/д	Спонтанное разрешение на 27-й день заболевания
15	Bo L.Hong et al.	М/53	ПЦР	16	Правый коленный, голеностопные суставы	отриц.	отриц.	отриц.	н/д	СРБ ↑ ВИЧ - отриц.	н/д	Пиперациллин/тазобактам в/в, НПВП (ибупрофен), преднизолон 25 мг, улучшение на 5й день
16	H.M.Schener et al.	Ж/65	Серология	10	Лучезапястные, коленные, голеностопные суставы	+	отриц.	н/д	н/д	СРБ ↑	н/д	ГКС, ремиссия
17	M.Gasparotto et al.	М/60	ПЦР	32	Коленный, голеностопный и тазобедренный суставы	отриц.	отриц.	отриц.	отриц.	СРБ ↑ Посев мочи, кала и крови, мазок из уретры – отриц.	Rö-графия – N	НПВП (ибупрофен), ремиссия через 3 недели
18	N.P. Sureja et al.	Ж/27	ПЦР	14	Коленные, голеностопные, суставы кисти	отриц.	РФ+, АНА, АЦЦП-	н/д	н/д	н/д	н/д	НПВП, ГКС, опиоидный анальгетик, ремиссия через 4 недели
19	K. Shokraee et al.	Ж/58	ПЦР	15	КПС справа	н/д	н/д	н/д	н/д	СРБ и СОЭ ↑ Бруцеллез, туберкулез-отриц.	МРТ - сакроилиит, УЗИ – синовит	НПВП (индометацин), ГКС, ремиссия через 14 дней
20	B.F.Kocuyigit et al.	Ж/53	ПЦР	41	Левый коленный сустав	отриц.	отриц.	отриц.	н/д	Посев крови, мочи, кала, мазок из уретры – отриц.	Rö-графия –N	НПВП (диклофенак), ремиссия через 6 нед
21	G.El.Hasbani et al. Случай 1	М/25	ПЦР	19	КПС, левый голеностопный, правый локтевой	+	отриц.	н/д	н/д	СРБ ↑ мочевого к-та - отриц.	Rö-графия – сакроилиит	НПВП (напроксен), ГКС, сульфасалазин, ремиссия через мес.
22	Случай 2	М/57	ПЦР	30	Лучезапястный сустав слева	+	отриц.	н/д	н/д	СРБ ↑ мочевого к-та – отриц.	МРТ - синовит, эрозии	НПВП (напроксен), ГКС, ремиссия
23	F.L. Coath et al.	М/53	Серология	60	Правый и левый КПС, реберно-позвоночные	+	н/д	н/д	н/д	СРБ ↑	МРТ – сакроилиит, вертебрит	НПВП (диклофенак), метилпреднизолон 120 мг в/м, ремиссия
24	M.Di Carlo et al.	М/55	ПЦР	37	Правый голено-стопный сустав	отриц.	отриц.	отриц.	н/д	СРБ ↑ Урогенит., кишечные инфекции – отриц.	УЗИ –синовит	Метилпреднизолон, ремиссия
25	G.Cincinnati et al.	М/27	ПЦР	15	Суставы кистей	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	НПВП, преднизолон, ремиссия
26	K.Shimoyama et al.	М/37	ПЦР	6	Правый голено-стопный сустав	отриц.	отриц.	отриц.	отриц.	СРБ ↑	МРТ - синовит, КТ - эрозии	НПВП, ГКС, ремиссия

# Описание суставного синдрома



Симметричный полиартрит коленных суставов

*Schenker HM et al. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. Rheumatology (Oxford). 2021;60(1):479-480*

- В большинстве случаев появление суставных симптомов происходило через 2-4 недели (средняя продолжительность –  $21 \pm 13$  день) после заражения, в то время как в двух случаях суставные симптомы возникали одновременно с постановкой диагноза COVID-19.
- Было характерно моно- ( $n=11$ ) или полиартикулярное воспаление ( $n=15$ ) с преобладанием поражений суставов нижних конечностей.

У обследованных выявлены признаки поражения суставов:

- артрит коленных суставов – 40%,
- голеностопных – 32%,
- суставов кистей и стоп – 32%,
- лучезапястных – 20%,
- локтевых – 12%,
- плечевых – 8%,
- тазобедренных суставов – 4%.

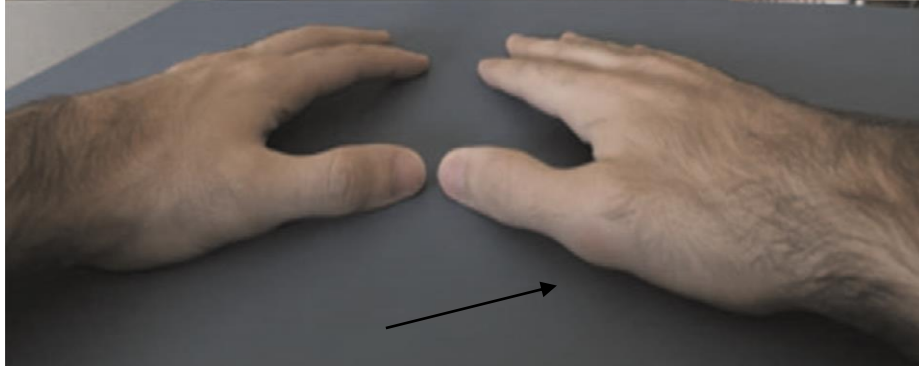


Диффузный отек второго, четвертого и пятого пальцев ног

*Salvatierra J. et al. CoVid-19 related dactylitis. Joint Bone Spine. 2020;87(6):660*

# Описание суставного синдрома

Наличие полиартрита с поражением суставов кисти характерно для вирус-ассоциированных артритов, протекающих по структуре, аналогичной ревматоидному артриту.



Покраснение и припухлость первого правого пястно-фалангового сустава



После прекращения приема стероидов минимальный остаточный отек пораженного сустава

# Внесуставные проявления

Внесуставные признаки присутствовали у двух больных в виде баланита и кожных поражений.



Псориатическое поражение: четко очерченное эритематозное чешуйчатое пятно на разгибательной поверхности левого локтя.



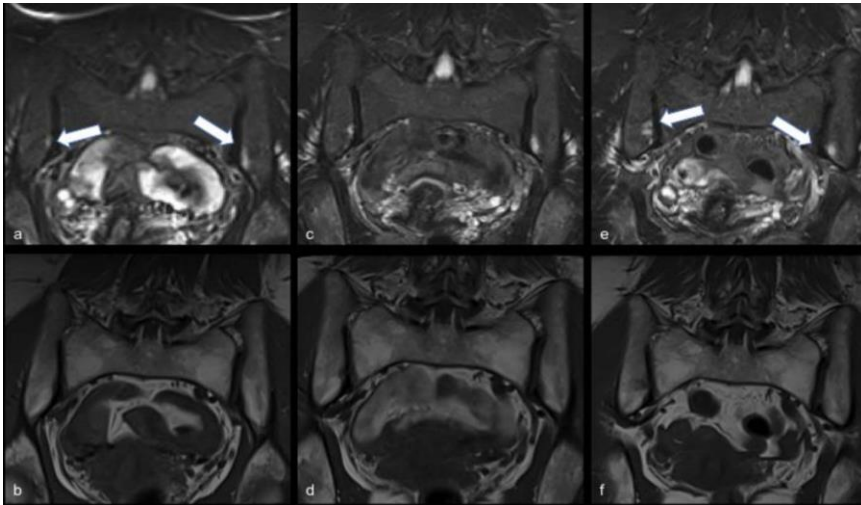
Пурпура, расположенная в области обеих икр

*Schenker HM et al. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. Rheumatology (Oxford). 2021;60(1):479-480.*

У пациента с моноартритом правого локтевого сустава, возникшем после COVID-19, одновременно наблюдалось псориатическое поражение ногтей, но, несмотря на это, больному установлен диагноз РеА.

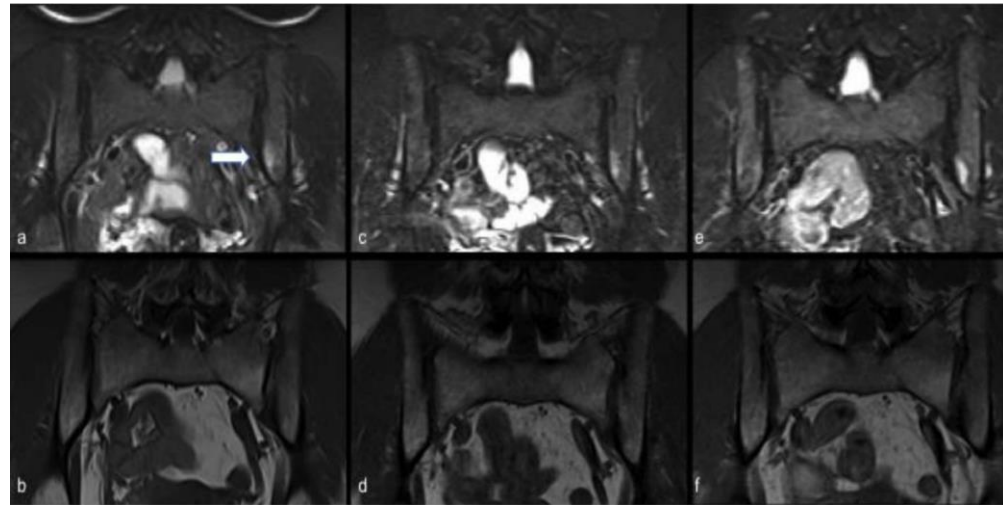
# Симптомы анкилозирующего спондилита

D.Colatutto и соавт. представили два случая острого сакроилиита, возникшего после инфицирования SARS-CoV-2. У пациенток было выявлено умеренное повышение уровня некоторых цитокинов; в частности, ИЛ-2, фактора некроза опухоли-альфа и ИЛ-8, которые вовлечены в патогенез как COVID-19, так и воспалительного артрита.



**Клинический случай 1.** МРТ в режиме T2 STIR (а, с, е) и T1 TSE (b, d, f), двустороннего активного сакроилиита.

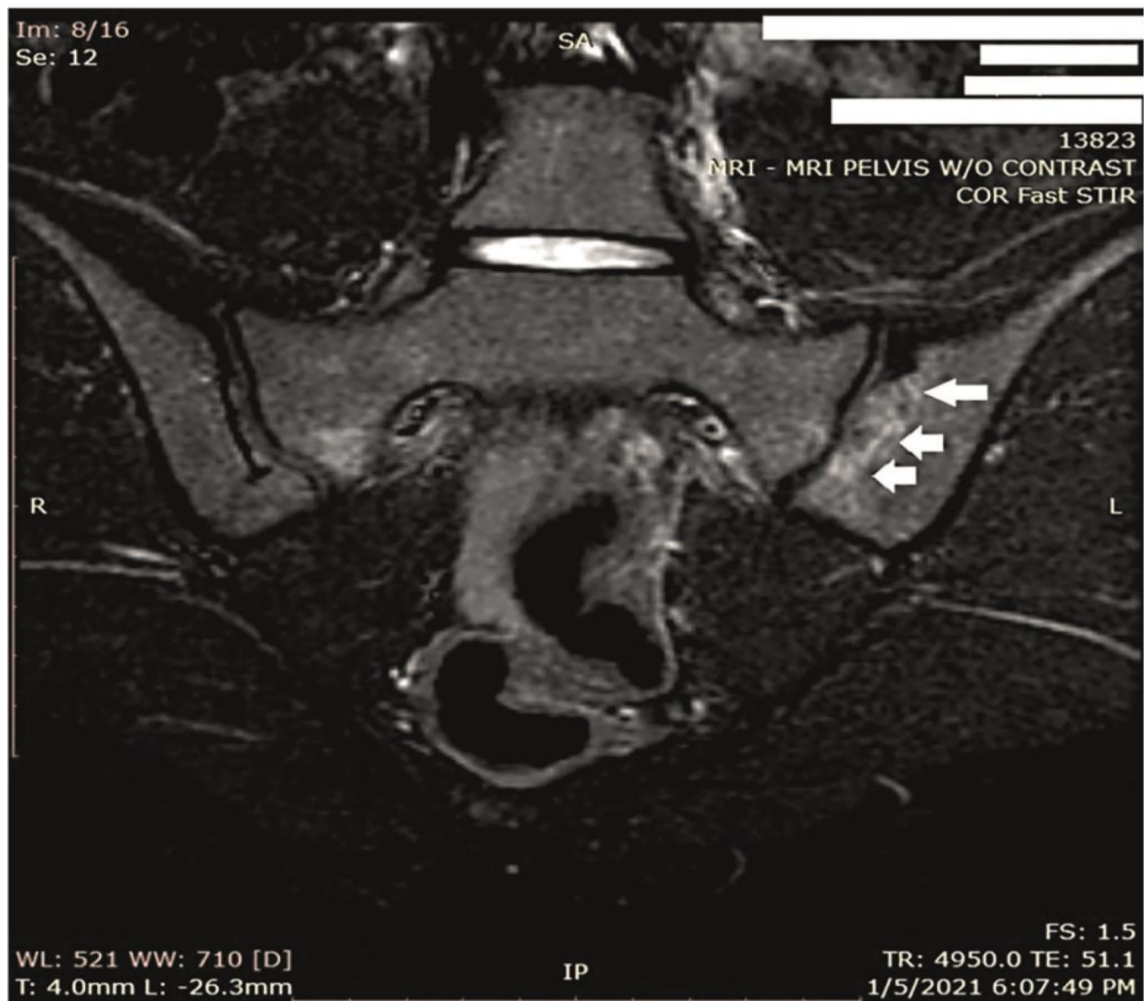
При первом МРТ-исследовании – субхондральный отек костного мозга на подвздошной стороне обоих крестцово-подвздошных суставов, проявляющийся в виде полосообразной гиперинтенсивности на T2 (стрелки в (а)) с соответствующей гипоинтенсивностью на T1 (b). Было обнаружено, что отек сохраняется при повторном МРТ-исследовании, проведенном через месяц (с, d), и увеличивается еще через шесть месяцев (е, f), особенно на изображении, взвешенном по T2 (стрелки в (е)).



**Клинический случай 2.** МРТ в режиме T2 STIR (а, с, е) и T1 TSE (b, d, f) одностороннего активного сакроилиита.

При первом МРТ-исследовании – субхондральный отек костного мозга на подвздошной стороне левого крестцово-подвздошного сустава, проявляющийся в виде полосообразной гиперинтенсивности на T2 (стрелка в (а)) с соответствующей гипоинтенсивностью на T1 (b). При последующих МРТ-обследованиях, проведенных через один месяц (с, d) и шесть месяцев (е, f), было обнаружено, что отек сохраняется

# Симптомы анкилозирующего спондилита



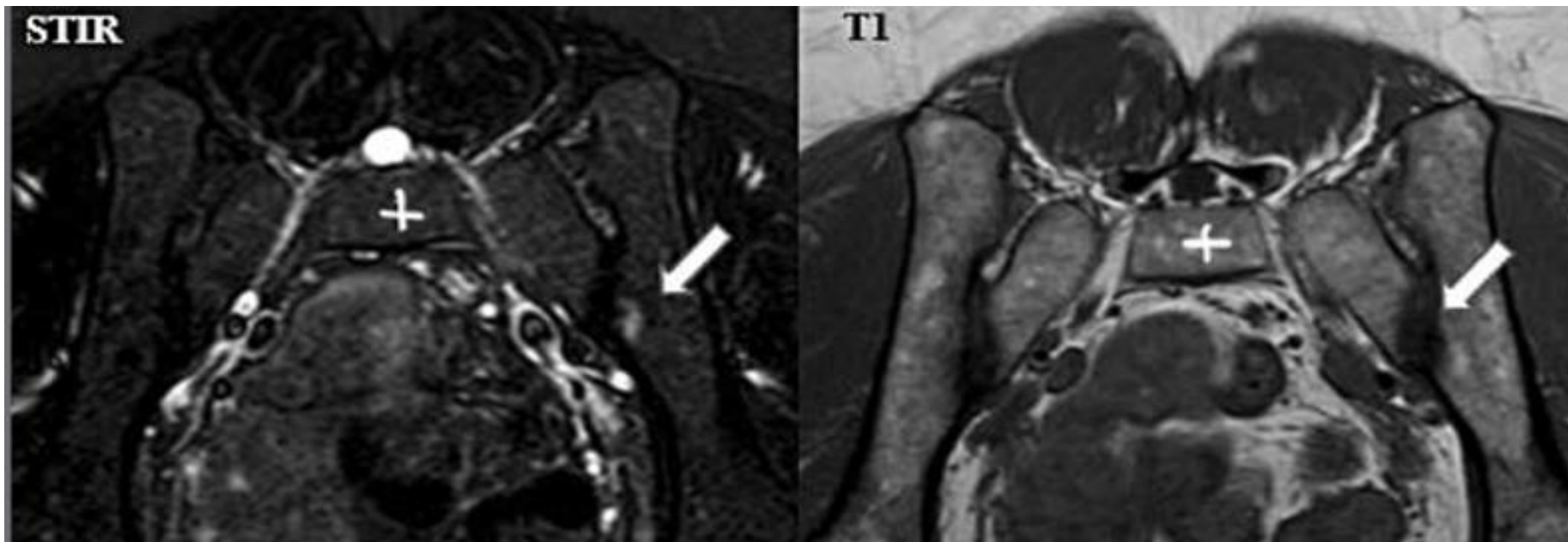
W.Saicali и соавт. описали клинический случай нерадиографического аксиального спондилоартрита на фоне предшествующей COVID-19 инфекции у 21-летней женщины. МРТ исследование продемонстрировало двусторонний отек костного мозга и эрозии КПС. Впоследствии ей назначили ингибитор ФНО-альфа – цертолизумаб и в течение 2 нед. наступила полная ремиссия.

МРТ в режиме T2 STIR  
Двусторонний отек костного мозга, отмечен белыми стрелками (слева больше, чем справа)

Saikali W. et al. The first non-radiographic axial spondyloarthritis with COVID-19. Immun Inflamm Dis. 2021

# Симптомы анкилозирующего спондилита

Д.Г.Румянцева и соавт. опубликовали клиническое наблюдение пациентки, у которой впервые возникли симптомы анкилозирующего спондилита (АС) спустя 2 нед. после выздоровления от COVID-19. Диагноз АС был выставлен с учетом двустороннего сакроилиита 2-й степени по Келлгрону и ограничению подвижности поясничного, грудного отделов позвоночника. Больной была назначена терапия (внутривенное введение метилпреднизолона суммарно 625 мг, сульфасалазин по схеме до 2000 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут) с положительным эффектом, что проявлялось купированием артритов, энтезитов и уменьшением боли в позвоночнике.



МРТ КПС в режиме STIR и T1 (аксиальный срез).

В передне-среднем отделе левого КПС, со стороны подвздошной кости определяется локальный участок усиления МР-сигнала – активный сакроилиит слева (остеит) (стрелкой указан отек костной ткани)

# Лабораторные исследования



СЖ - 20 см<sup>3</sup>, мутная, желтая; анализ выявил 20 000/мм<sup>3</sup> лейкоцитов, из которых 90% полиморфноядерных и 10% моноцитов; кристаллов обнаружено не было.

*Gasparotto M et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. Clin Rheumatol. 2021;40(8):3357-3362.*

- Исследование синовиальной жидкости (СЖ) на наличие SARS-CoV-2, кристаллов и бактериальной инфекции было проведено у 9 из 25 пациентов и во всех случаях оказалось отрицательным.
- Определение антигена HLA-B27 было выполнено у 14 пациентов, из них 4 дали положительный результат (30%).
- С-реактивный белок (СРБ) был повышен в подавляющем числе случаев – 17 из 21 (80%) исследованных пациентов.
- Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарные антитела (АНА) были исследованы у 19 пациентов, при этом только у одного оказались положительными АНА, у двух – РФ и еще одного – АЦЦП.



# Инструментальные исследования

Визуализирующие исследования были доступны не всем пациентам:

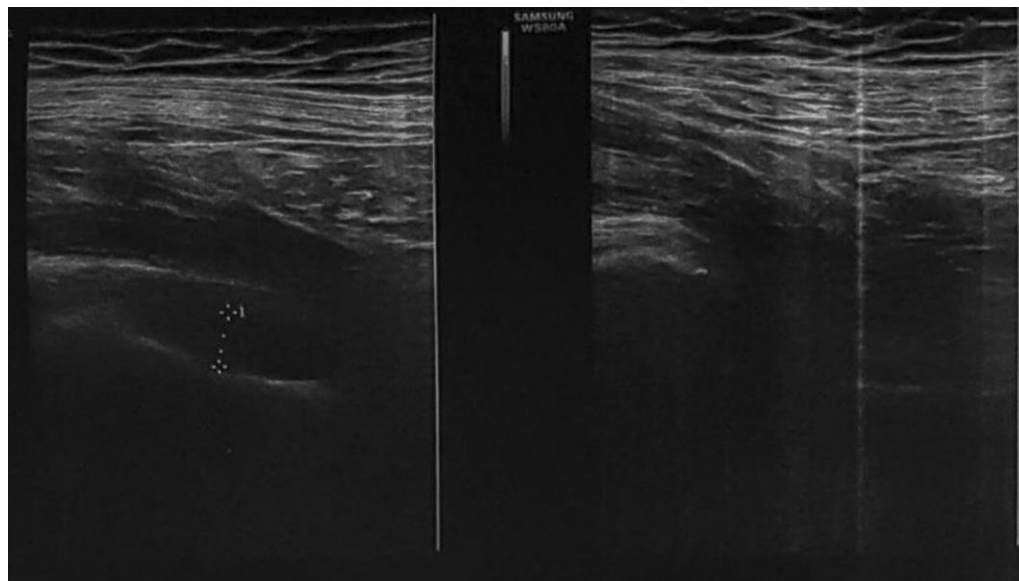
- ❑ 7 из 26 пациентов были обследованы с помощью рентгенографии,
- ❑ 5 – проведено УЗИ суставов
- ❑ 6 – МРТ, которое выявили признаки синовита без деструктивных изменений в большинстве случаев.



А

А. Большой выпот правого колена. Б. Рентгенограмма правого колена, показывающая правый надколенниковый выпот с умеренными изменениями остеоартрита.

*Liew IY et al. A case of reactive arthritis secondary to Coronavirus disease 2019 infection. J Clin Rheumatol. 2020;26(6):233.*



УЗИ мягких тканей вокруг бедра. Наблюдается увеличение толщины синовиальной оболочки, а также суставной выпот в шейке бедра D=7 мм.



На снимках МРТ малого таза выявлен ободок жидкости в области шейки правого бедра

*Shokraee K. et al. Reactive arthritis in the right hip following COVID-19 infection: a case report. Trop Dis Travel Med Vaccines. 2021;7(1):18.*

# Лечение

- У 23 пациентов ремиссия наступила через 5-42 дня на фоне лечения НПВП и/или внутрисуставными или системными ГКС.
- В отдельных случаях для устранения симптомов артрита применялись сульфасалазин, гидроксихлорохин, барицитиниб, цертолизумаб, опиоиды и габапентин.
- У одного пациента артрит разрешился без лечения. У двух пациентов болевой синдром был купирован не полностью, хотя дополнительная информация о наблюдении отсутствует.



А. Симптомы артрита в левом первом плюснефаланговом, проксимальном, дистальном межфаланговом суставах и правом втором проксимальном и дистальном межфаланговом суставах.  
Б. Симптомы артрита были полностью устранены с помощью терапии НПВП на 22-й день.

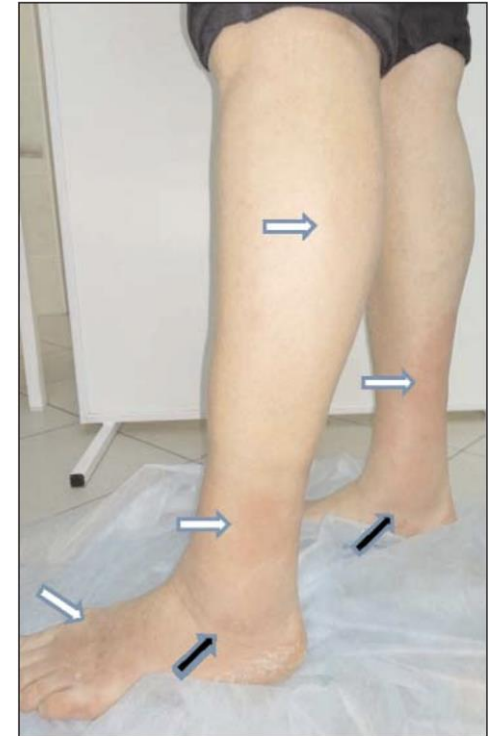
# Клинические случаи РеА, описанные в РФ и Республике Беларусь:

## • СЛУЧАЙ 1

- Заболевание возникло у 23-летней женщины, жаловавшейся на боль и припухлость правого коленного и левого локтевого суставов через 3-4 нед. после перенесенной инфекции COVID-19.
- У пациентки **не наблюдалось внесуставных проявлений**, были повышены СОЭ до 33 мм/ч и СРБ (24 г/л).
- Исследования на сифилис, гонококк, ВИЧ, вирусные гепатиты, стрептококковую инфекцию, микоплазму, *Chlamydia trachomatis* и *pneumoniae*, АНА, РФ, АЦЦП и HLA-B27 также **были отрицательными**.
- Данные рентгенологического исследования **не выявили деструктивных изменений** в пораженных суставах.
- Согласно данным УЗИ были выявлены признаки **синовита** правого коленного и левого локтевого суставов.
- Артроцентез коленного сустава выявил **слабую воспалительную жидкость** без кристаллов урата натрия и пирофосфата кальция.
- Культуральный посев СЖ также **не выявил роста микроорганизмов**.
- Учитывая жалобы, анамнез, объективный осмотр и данные, полученные в ходе лабораторно-инструментальных обследований, был выставлен диагноз «РеА, ассоциированный с инфекцией COVID-19».
- Медикаментозная терапия включала применение **НПВП** (мелоксикам 15 мг/сут), **ГКС в низкой дозе** (метилпреднизолон 4 мг/сут) и гидроксихлорохина (200 мг/сут).
- На фоне назначенного лечения через 3 мес. отмечалась **стойкая ремиссия** заболевания.

## СЛУЧАЙ 2

- 21 больной с септальным паникулитом, потенциально связанным с COVID-19.
- Признаки поражения суставов имелись у 15 из 21 (71,4 %) пациентов: артралгии голеностопных суставов – у 80%, коленных – у 53,3%, лучезапястных – у 27%, плечевых – у 27% и суставов кистей – у 13,3%.
- Медиана продолжительности поражения суставов составляла 1,2 [0,2; 3,2] мес.
- При УЗИ суставов признаки артрита не выявлены, имелись периартикулярные изменения в области голеностопных и коленных суставов.
- У всех пациентов результаты ПЦР мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 были негативными. В 100% наблюдений выявлены антитела IgG и в 52,3% – IgM к SARS-CoV-2.
- В 19% случаев был повышен титр антистрептолизина-О до 400 Ед/мл. Не зарегистрировано увеличения уровня антител IgG и IgM к ВИЧ, гепатитам В и С, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.



Распространенная узловатая эритема (белые стрелки) и пролиферация голеностопных суставов (черные стрелки) при постстром COVID-19

**Авторы отмечают, что полученные результаты не исключают появления РеА в первые 3 недели болезни, но в 57,1% случаев поражение суставов зафиксировано в постковидный период.**

# Обсуждение (1)

- ❖ Большинство описанных случаев острого артрита, классифицированного как РеА, диагностированы у мужчин молодого и среднего возраста и демонстрируют типичные для него клинические признаки.
- ❖ У 30% обследованных пациентов был выявлен антиген HLA-B27. Положительный HLA-B27 не является необходимым условием для постановки диагноза РеА, но его наличие чаще ассоциируется с более тяжелым течением ревматических заболеваний и наличием внесуставных проявлений. В пользу диагноза РеА также свидетельствует быстрый терапевтический ответ на НПВП и/или ГКС с полной ремиссией в большинстве случаев.
- ❖ Нельзя исключать возможность РеА при выявлении раннего артрита после заражения SARS-CoV-2, но виремия документируется только в 15% случаев COVID- и не была обнаружена в СЖ и/или синовиальной оболочке ни в одном из представленных случаев.
- ❖ Микробиологические (посевы крови, мочи и кала) и серологические тесты не позволили провести комплексную дифференциальную диагностику спектра бактериального РеА у всех пациентов.
- ❖ Для дифференциальной диагностики важно, чтобы при остром артрите, связанном с COVID-19, пункцию сустава также исследовали на наличие кристаллов с помощью поляризационной оптики, поскольку инфекционные процессы являются известными факторами риска и триггерами приступов подагры и псевдоподагры и такие случаи также были описаны в контексте пандемии COVID-19.

- ❖ Потенциальные механизмы возникновения острого артрита в контексте COVID-19 остаются на стадии гипотез.
- ❖ Подобно большинству ревматологических заболеваний, РеА является результатом сочетания генетической предрасположенности (в частности, наличие антигена HLA-B27) и внешних триггеров (инфекционные агенты). Предполагается, что у генетически предрасположенных лиц различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, могут вызывать развитие аутоиммунной патологии за счет *нарушения иммунологической толерантности к собственным антигенам* (аутоантигенам) и «молекулярной мимикрии». Проведенные исследования демонстрируют, что коронавирусы имеют общие молекулярные эпитопы с человеческими белками (например, гликопротеин S), которые играют ключевую роль в инвазии клеток-хозяев, давая инфекционному агенту способность уклоняться от иммунитета. Имитирующие эпитопы также могут присутствовать в синовиальной мембране и вызывать по аналогичному механизму острое местное воспаление.
- ❖ Различные аутоиммунные неврологические и гематологические осложнения COVID-19 расценены как потенциальные результаты «молекулярной мимикрии». Среди них предполагается, что некоторые случаи синдрома Гийена-Барре имеют вирусное сходство с белками теплового шока (HSP) в качестве патогенного механизма. При воспалительном артрите HSP-60 и HSP-70 активируются и, по-видимому, стимулируют пролиферацию и активацию синовиальных и периферических Т-клеток.
- ❖ В последние годы активно обсуждаются патогенетическая роль клеточных Toll-подобных рецепторов (TLR), активируемых лигандами хламидий, и гипотеза дисбаланса цитокинов – неэффективность иммунного ответа, заключающаяся в недостаточной элиминации возбудителей и их антигенов из суставной полости. Предполагается, что активация TLR-3 и TLR-7 является одним из первых шагов в элиминации SARS-CoV-2.

- ❖ SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецептор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)-2 и воспринимается TLR-7. АПФ-2 обнаружен в кишечнике, эндотелии мелких сосудов, гладких мышцах, скелетных мышцах и даже в синовиальной ткани. Поэтому неудивительно, что помимо кашля и одышки пациенты с COVID-19 часто испытывают лихорадку, усталость, мышечные боли или артралгию. Биоинформатический анализ показал, что геном SARS-CoV-2 содержит большое количество фрагментов, распознаваемых TLR-7. Помимо экспрессии в иммунологических клетках, TLR-7 экспрессируется в легких и бронхах, что позволяет SARS-CoV-2 быть высоко узнаваемым в регионах с его тропизмом. Активация TLR-7 стимулирует активацию N-концевой киназы c-Jun и передачи сигналов ядерного фактора κB, что приводит к продукции ИЛ-6 и ИЛ-12p40. Кроме того, у пациентов с COVID-19 наблюдаются другие иммунологические изменения, такие как дисфункция регуляторных клеток и повышение циркулирующих цитокинов, таких как ИЛ-17.
- ❖ В подтверждение иммунокомплексного патогенеза заболевания, Н.М.Schenker и соавт. сообщили о случае HLA-B27-положительного пациента с кожным васкулитом и очень высоким титром антител IgG к SARS-CoV-2, расцененного как признак сильного иммунного ответа на вирус. Дисрегулируемый гипериммунный ответ, вызываемый COVID-19, безусловно, может влиять на развитие аутоиммунных процессов у предрасположенных людей.
- ❖ Соответственно, с точки зрения ревматолога, оценка роли SARS-CoV-2 в патогенезе воспалительного артрита имеет важное значение для его своевременной диагностики при наличии факторов, указывающих на перенесенное или текущее заболевание COVID-19.

*Kocyigit BF et al. Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. Rheumatol Int. 2021;41(11):2031-2039.*

*Gasparotto M et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. Clin Rheumatol. 2021;40(8):3357-3362.*

*Galeotti C et al. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. Nat Rev Rheumatol 2020;16:413-4.*

*Cincinelli G et al. A case report of monoarthritis in a COVID-19 patient and literature review: Simple actions for complex times. Medicine (Baltimore) 2021;100:e26089.*

*Schenker HM et al. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. Rheumatology (Oxford). 2021;60(1):479-480.*

# Заключение

- В литературе сообщается о растущем числе случаев острого артрита, ассоциированного с COVID-19.
- Клинические и лабораторные проявления артрита, наблюдаемые после инфицирования SARS-CoV-2, аналогичны РеА, вызванному другими патогенами. Однако вирус-индуцированный артрит остается, в большинстве случаев, диагнозом исключения, что подчеркивает важность выполнения в полном объеме лабораторных и инструментальных методов исследования с целью качественной дифференциальной диагностики.
- Иммуносупрессивные препараты, используемые для лечения COVID-19, могут искажать клиническое течение ревматических заболеваний, тогда как сопутствующие ревматические заболевания могут маскировать развитие новых случаев.
- Дальнейшие наблюдения покажут нам как правильно трактовать такие случаи: рассматривать их как проявления артрита, реактивного на вирус SARS-CoV-2, или это состояние представляет собой дебют хронического воспалительного процесса, при котором вирус мог действовать лишь в качестве провоцирующего фактора.
- Анализируя приведенные сведения, следует отметить, что необходимо более детальное наблюдение за пациентами с COVID-19 для выявления на ранних этапах симптомов ревматологического заболевания и оказания адекватной медицинской помощи. С учетом неоднозначной оценки роли SARS-CoV-2 в развитии острого воспалительного артрита, важно всестороннее изучение их потенциальной взаимосвязи, разработка алгоритмов диагностики, лечения и профилактики изучаемого заболевания.