

О.В. Бердюгина¹, Е.Ю. Гусев¹, К.А. Бердюгин²

АРТРАЛГИЯ И ДРУГИЕ ПАТОЛОГИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ КАК СЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² ГАУЗ СО «Центр специализированных видов медицинской помощи
«Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Введение. Коронавирусная болезнь 2019 — новая пандемия, вызванная тяжелым острым респираторным дистресс-коронавирусом 2, который поражает преимущественно дыхательную систему, но также оказывает воздействие и на другие системы органов, включая костно-мышечную. В научной литературе появляются данные о патологических изменениях в суставах в качестве одного из симптомов длительного Covid-19. **Целью работы** стал ретроспективный анализ случаев артралгии и тяжёлых поражений крупных суставов и позвоночника в качестве отдалённых осложнений Covid-19. **Материалы и методы.** Сбор данных произведен в два этапа после купирования острого Covid-19: через 2 месяца (72 человека, группа №1) и через 2 года (700 человек, группа №2), когорты обследуемых не пересекались. Часть респондентов 1 группы жаловалась на боли в суставах и позвоночнике (29 человек, группа №1В), остальные болей не имели (43 человека, группа №1А). У всех изучены клинико-инструментальные и лабораторные данные, включая IgG, а также получены данные из собственноручно заполненных анкет об антропометрических данных, характере течения заболевания, осложнениях и других сведениях. Для оценки результатов использовали кластерный анализ, определяли базовые статистики, применяли Chi-Square test (программа Statistica v.12.5.192.5, StatSoft, Inc., USA). **Результаты.** Установлено, что пол, рост, вес, возраст пациента, индекс массы тела не могут быть ассоциированы с возникновением суставных/мышечных болей. Среди факторов, которые оказались важными, были: объем поражения тканей легких ($p=0,02$), наличие легочной недостаточности ($p=0,03$), прием неспецифических иммунопрофилактических средств, в частности, умифеновира гидрохлорида моногидрата ($p=0,04$), использование в лечении противовирусных средств, в частности, витаглутама ($p=0,04$). Помимо этого, респонденты, испытывавшие боли в суставах и позвоночнике, значительно чаще (в 1,8 раза) жаловались на утомляемость ($p=0,02$). Второй этап — оценка результатов обследования больных группы №2 — показал, что следствием Covid-19 оказался 3–4 кратный рост случаев первичного выявления двустороннего асептического некроза головки бедра у молодых (до 40 лет) пациентов. **Обсуждение.** Результаты нашего исследования дополнительно подтверждают, что патологические изменения в суставах необходимо рассматривать как один из типичных признаков постковидного синдрома. Можно утверждать, что среди многочисленных изученных параметров нет какого-либо одного, который бы однозначно определял развитие суставной патологии. В целом, есть группа условий, которые могут быть связаны с наблюдаемыми явлениями. К ним относятся: применение неспецифической иммунопрофилактики, пневмония и прием противовирусных препаратов в процессе лечения. **Заключение.** Таким образом, наличие транзиторных артралгий и, в меньшей степени, более тяжёлых патологий суставов можно рассматривать как одно из проявлений постковидного синдрома. Нельзя исключить, что иммуноактивные вещества, используемые для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции, могут быть связаны с патологическим процессом в суставах. В целом, в настоящее время патогенез данных осложнений Covid-19 для своей расшифровки нуждается в дальнейшем изучении. С точки зрения практического применения полученных данных важным является сопряженность возникновения артралгий с жалобами на повышенную утомляемость

после Covid-19, что должно наводить на мысль о необходимости дополнительного обследования таких пациентов, как превентивной меры в развитии необратимого процесса в крупных суставах.

Ключевые слова: Covid-19, артралгия, пневмония, некроз тазобедренного сустава, постковидный синдром

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Бердюгина Ольга Викторовна

berolga73@rambler.ru

Дата поступления 01.06.2022 г.

Образец цитирования:

Бердюгина О.В., Гусев Е.Ю., Бердюгин К.А. Артралгия и другие патологии крупных суставов как следствие перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 282–293, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-282-293

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 (Covid-19) — это новая пандемия, вызванная тяжелым острым респираторным дистресс-коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), который поражает преимущественно дыхательную систему, но оказывает воздействие и на многие другие системы органов, включая костно-мышечную [4, 6]. Также описаны случаи полиартралгии в качестве осложнений антиковидных вакцин [5, 10]. В свою очередь, длительный ковид (Long Covid) или постковидный синдром (chronic Covid syndrome) характеризуется пролонгированным нарушением деятельности нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма человека в течение 2-3 месяцев, а иногда и более продолжительное время после перенесённого Covid-19 [7, 8]. В частности, в научной литературе появляются данные клинических наблюдений о роли патологических изменений в суставах в качестве одного из симптомов длительного ковида [1, 2, 9]. Однако изучение значения патологии суставов, начиная от транзиторных артралгий до клинически явных проявлений артритов в качестве отдалённых последствий Covid-19, до настоящего времени остаётся актуальной проблемой.

Целью работы стал ретроспективный анализ случаев артралгии и тяжёлых поражений крупных суставов и позвоночника в качестве отдалённых осложнений Covid-19.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе трех учреждений города Екатеринбурга: ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9», ГАУЗ СО «ЦСВМП «Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина».

В ходе исследования руководствовались Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.03 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации», не ущемляли права респондентов, не подвергали опасности их здоровье, во всех случаях предварительно получали заверенное личной подписью добровольное информированное согласие на использование данных в обезличенном виде в научных целях. Работа проведена с одобрения локального этического комитета ГАУЗ СО «ЦСВМП «УИТО им. В.Д.Чаклина», заключение о возможности открытого опубликования данных получено от экспертной комиссии ФГБУН «ИИФ» УрО РАН.

Сбор данных произведен в два временных этапа после купирования острого Covid-19, а именно: группа №1 (2 месяца) и группа №2 (2 года), когорты обследуемых не пересекались.

Базовая часть работы выполнена в период с 7 октября по 29 декабря 2020 года, включала клинико-лабораторное и инструментальное обследование (группа №1) 72 сотрудников учреждения, в котором в период пандемии Covid-19 оказывалась неотложная медицинская помощь. Пациенты поступали на лечение в экстренном порядке, на наличие новой коронавирусной инфекции до госпитализации не обследовались.

На момент проведения работы ни один из респондентов не был вакцинирован от Covid-19. При

контакте с потенциально инфицированными больными стационара применялись средства индивидуальной защиты (медицинские маски, щитки, одноразовые перчатки), использовались дезинфицирующие растворы в соответствии с требованиями, изложенными во временных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению Covid-19.

Все участники группы №1 к моменту настоящего исследования перенесли заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2. Этиологическая диагностика включала молекулярно-биологическое тестирование образцов, полученных со слизистой оболочки ротоглотки и носоглотки, в сроки не позднее 7 дней с момента клинико-инструментального подтверждения заболевания. Нуклеиновые кислоты возбудителя коронавирусной инфекции выявлены у всех сотрудников, принявших участие в работе. Получение сведений об уровне антител к вирусу SARS-CoV-2 класса G через 60 суток после заболевания произведено с использованием набора реагентов SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-Бест (АО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Все участники группы №1 собственноручно заполнили анкеты, содержащие вопросы общего характера (рост, вес, пол, медицинский статус и другое), оценки преморбидного состояния (наличия острых, хронических заболеваний, зависимостей), характера течения инфекционного заболевания (появление признаков и их проявление, длительность госпитализации и прочее), а также отдалённых последствий Covid-19 (обострение хронических заболеваний, возникновение психастении, неврастении и других длительных расстройств здоровья), всего около 70 вопросов. Дополнительно рассчитывали индекс массы тела как частное массы и квадрата роста человека.

Были проанализированы аспекты применения неспецифической иммунопрофилактики Covid-19. Установлено, что среди участников группы №1 были сотрудники, которые в период объявления пандемии коронавирусной инфекции с целью профилактики заражения по личной инициативе (без консультации с врачом) использовали иммуноактивные вещества, витамины и микроэлементы. Несмотря на то, что применение этих средств не было санкционировано специалистом, но принимая во внимание факт того, что часть сотрудников получили высшее медицинское образование, другие имели возможность проконсультироваться по указанному вопросу, все в целом были ознакомлены с порядком приема (дозировки, длительность курса) препаратов данных групп фармацевтических средств, действовали в интересах сохранения собственного здоровья, в данном исследовании полагали, что не требовалось дополнительного внешнего контроля за соблюдением периодичности и длительности приема вышеописанных лекарственных веществ. Респондентами на протяжении как минимум трех недель до инфицирования вирусом SARS-CoV-2 использовались: колекальциферол — путем приема раствора, содержащего действующее вещество в дозе 625–1250 МЕ в сутки перорально, риамиловир — внутрь по 250 мг трижды в день, интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный — интраназально в каждый носовой ход по 3000 МЕ дважды в день, умифеновира гидрохлорида моногидрат — 2 раза в неделю по 100 мг перорально, аскорбиновая кислота — перорально в виде раствора, содержащего 250 мг действующего вещества в 200 мл кипяченой охлажденной воды дважды в сутки, ацетат цинка — в дозировке 75–100 мг / сутки. Изучены случаи только изолированного применения иммунопрофилактических средств.

На основании полученных данных, с учетом того, что среди респондентов были те, кто после перенесенной инфекции предъявлял жалобы на боли в суставах, преимущественно крупных, и позвоночнике, было решено сформировать две когорты участников, а именно: тех, кто не испытывал подобных болей (группа №1А) и тех, у кого отмечались осложнения в виде болевого синдрома (группа №1В); численный состав составил соответственно 43 (59,7% от общего числа в группе №1) и 29 (40,3%) человек.

В группе №1А было 11 (25,6% от общего числа в группе №1А) врачей, 25 (58,1%) человек со средним медицинским образованием, а также 7 (16,3%) человек иного персонала лечебного учреждения; группу №1В составили 11 (37,9% от общего числа в группе №1В) врачей, 12 (41,4%) медицинских сестер, 3 (10,3%) работника младшего медицинского персонала, а также 3 (10,3%) других сотрудника больницы. Численность мужчин была одинаковой 6 (14,0% от общего числа в группе №1А) и 4 (14% от общего числа в группе №1В) человека соответственно в группах №1А и №1В. Медиана и межквартильный размах возраста группы №1А составила 45,0 (33,0–51,5) лет, группы №1В — 49,0 (40,0–55,0) лет.

Второй этап исследования был выполнен спустя два года после первого, а именно с 1 янва-

ря по 20 мая 2022 года. Проведены клинико-инструментальные обследования пациентов, перенесших Covid-19 и обратившихся на консультативный прием в ГАУЗ СО «ЦСВМП «УИТО им. В.Д.Чаклина» в связи с жалобами на боли в области крупных суставов и позвоночника (группа №2). Всего за этот период было зарегистрировано 700 обращений (в среднем около 6 в день). Пациенты, имевшие в анамнезе хроническую патологию суставов до перенесённого Covid-19, в исследование не включались.

Полученные в работе данные обрабатывали в операционной системе Windows 10 (Microsoft Corporation, USA), программа Statistica v.12.5.192.5 (StatSoft, Inc., USA). Результаты были количественными, однако большая часть имела категориальный вид данных. Сведения представлены в виде медианы (Me), межквартильного размаха (Q1-Q3), количества случаев, а также процента в общей доле. Снижение размерности данных осуществляли путем использования кластерного анализа, определение меры сходства производили, определяя Euclidian Distance. Проверку распределения переменных производили с использованием Kolmogorov–Smirnov test (где $p < 0,05$ свидетельствовал о аномальном распределении изученных данных). Оценка значимости различий между фактическим и теоретическим распределением всех изученных клинико-лабораторных и инструментальных показателей выполнена на основании использования критерия согласия Пирсона — χ^2 (Chi-Square test), уровень значимости (P-value) считали равным 0,05.

Результаты

Первым этапом работы анализировали данные, полученные при обследовании группы №1. Среди всех участников исследования, перенесших новую коронавирусную инфекцию, на момент изучения (60 суток после излечения от Covid-19) 29 человек предъявляли активные жалобы на боли в крупных суставах различной локализации (коленные, тазобедренные, плечевые), а также в позвоночнике. Некоторые респонденты характеризовали данную боль, как мышечную. От общего количества опрошенных таких было 40,3%. Хотя различие между группами №1А (без болей) и №1В (с болями) составляло 1,48 раза, оно не было статистически значимым (Chi-Square=1,82, $p=0,19$).

В связи с тем, что массив полученных данных в группе №1 в целом был очень большим, было решено использовать методы редукции для снижения объема анализируемой информации. Известно, что для этого в статистике применяют несколько основных подходов, в частности, факторный анализ, кластерный анализ, многомерное шкалирование. В данном случае использовался метод кластерного анализа.

Установлено, что некоторые показатели, характеризующие исследованную выборку сотрудников медицинского учреждения, однозначно не могут быть ассоциированы с возникновением суставных/мышечных болей — они находились на периферии иерархического дерева относительно критерия наличия или отсутствия болевого синдрома. Среди таких факторов оказались: пол, рост, вес, возраст пациента, индекс массы тела. При сравнении базовых статистических показателей (медианы и межквартильного размаха), этому явлению также нашлось подтверждение — ни в одном из случаев не был преодолен необходимый порог уровня значимости.

Не выявлено отличий у респондентов из групп №1А и №1В по наличию заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь), заболеваний легких (хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая легочная недостаточность и другие), заболеваний печени (хронические гепатиты, цирроз), болезней почек, онко- и лимфопролиферативных, аутоиммунных и эндокринных заболеваний, включая диабет 2 типа. Частота переносимых острых респираторных вирусных инфекций до болезни была сходной. Не выявлено различий в частоте использования гормональной терапии, случаях инфицирования ВИЧ, гепатитами В, С. В процессе болезни отмечались аносмия и дисгевзия, но в группах №1А и №1В их количество значимо не отличалось, составляя 65,1% и 72,4% случаев соответственно (Chi-Square=0,08, $p=0,78$).

Между тем тенденция к различию групп №1А и №1В имелась. Обнаружено, например, что у пациентов с жалобами на артралгию в 1,5 раза чаще встречались аллергические заболевания: 7 случаев (16,3%) преимущественно в виде крапивницы в сравнении с 7 (24,1% случаев) преимущественно в виде экземы, соответственно, однако статистическая значимость не была установлена (Chi-Square=0,46, $p=0,50$). Наличие лихорадки в процессе болезни в группах №1А и №1В имело

различия 17 (39,5%) и 17 (58,6%) случаев в группах №1А и №1В соответственно, несмотря на различие в 1,5 раза, они не достигли порога значимости ($\text{Chi-Square}=0,89$, $p=0,35$). Респираторный дистресс-синдром у респондентов группы №1В отмечался в 1,8 раза чаще (7 случаев, 24,1% от всех человек в этой группе), чем у тех, кто не испытывал болей (4 человека, 9,3%), однако об этой особенности можно говорить лишь как о тенденции, поскольку различия не были статистически значимыми ($\text{Chi-Square}=2,12$, $p=0,15$). Установлено, что когорта респондентов с жалобами на боли в суставах (группа №1В) находилась на лечении на 33% времени дольше, что соответствовало дополнительно 7 дням: 21 (15-27) и 28 (17-30) суток соответственно ($\text{Chi-Square}=3,33$, $p=0,07$).

Истинные различия для групп №1А и №1В были установлены для нижеследующих клинических проявлений течения Covid-19:

1) Для объема поражения тканей легких в группах №1А и №1В: в отсутствие артралгии медиана и межквартильный размах составили 10,0 (0,0 – 22,0) %, тогда как у тех, кто имел болевой синдром – 20,0 (11,0 – 25, 0) %, $\text{Chi-Square}=5,91$, $p=0,02$.

2) Наличие легочной недостаточности в группах №1А и №1В было статистически значимо ($\text{Chi-Square}=4,56$, $p=0,03$) для числа случаев 2 (4,7%) и 7 (24,1%) соответственно.

3) Также пациенты с артралгиями в 2,8 раза чаще заявляли о наличии у них неврологических расстройств ($\text{Chi-Square}=4,84$, $p=0,03$) для групп №1А и №1В соответственно 9 (21,0%) и 17 (58,6%) респондентов.

4) У больных из группы №1В встречались: полиорганная недостаточность (2 человека, 6,9% случаев) и ДВС-синдром (1 больной, 3,5% случаев), тогда как у пациентов из группы №1А не зафиксировано ни одного подобного случая.

Также применение кластерного анализа позволило установить, что наиболее близкими к критерию наличия или отсутствия артралгии оказались несколько факторов, а именно:

а) прием неспецифических иммунопрофилактических средств до заболевания увеличивал риски осложнения;

б) наличие пневмонии повышало вероятность последующего развития болей в суставах и позвоночнике после Covid-19;

в) использование противовирусных препаратов в процессе лечения Covid-19 также приводило к увеличению возможности развития артралгии.

Изменение числа выделяемых кластеров (от 2 до 8) не отражалось на совокупности трех вышеозначенных ориентиров.

Следующим этапом более подробно изучили особенности влияния приема средств для неспецифической иммунопрофилактики Covid-19 на отдаленные последствия заболевания (таблица 1). Установлено, что среди всех использованных иммуноактивных препаратов значимые отличия в группах №1А и №1В были выявлены для умифеновира гидрохлорида моногидрата, уровень значимости составил менее $p<0,05$.

Сравнительный анализ групп №1А и №1В по числу случаев верификации пневмонии легких, обусловленной коронавирусной инфекцией, показал, что осложнения у больных в группе №1В регистрировались в 1,6 раза чаще и составили 18 (62,1%) случаев против 17 (39,5%) в группе №1А ($\text{Chi-Square}=1,19$, $p=0,28$).

В процессе исследования сопоставили данные для групп №1А и №1В по частоте использования некоторых противовирусных средств в ходе лечения Covid-19 в (таблица 2). Значимые различия были установлены для витаглутама ($\text{Chi-Square}=4,20$, $p=0,04$).

Таблица 1
Сравнительная оценка частоты использования иммуноактивных средств для профилактики Covid-19 в группах №1А и №1В
Table 1
Comparative assessment of the frequency of use of immunoactive agents for the prevention of Covid-19 in groups №1А and №1В

Фармацевтические средства для неспецифической иммунопрофилактики / Pharmaceutical products for nonspecific immunoprophylaxis	Группа №1А (всего 43 человека) / Group №1А (43 people in total)	Группа №1В (всего 29 человек) / Group №1В (total of 29 people)	Оценка значимости различий / Assessing the significance of differences
Использование неспецифической иммунопрофилактики в целом / The use of nonspecific immunoprophylaxis in general	18 человек 41,9% от числа в группе №1А / 18 people 41,9% of the number in group №1А	20 человек 69,0% от числа в группе №1В / 20 people 69,0% of the number in group №1В	Chi-Square=1,54, p=0,22
Колекальциферол / Colecalciferol	8 человек 18,6% от числа в группе №1А / 8 people 18,6% of the number in group №1А	7 человек 24,1% от числа в группе №1В / 7 people 24,1% of the number in group №1В	Chi-Square=0,21, p=0,65
Риамиловир / Riamilovir	7 человек 16,3% от числа в группе №1А / 7 people 16,3% of the number in group №1А	8 человек 27,6% от числа в группе №1В / 8 people 27,6% of the number in group №1В	Chi-Square=0,87, p=0,35
Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный / Interferon alpha-2b human recombinant	2 человека 4,7% от числа в группе №1А / 2 people 4,7% of the number in group №1А	1 человек 3,5% от числа в группе №1В / 1 person 3,5% of the number in group №1В	Chi-Square=0,06, p=0,81
Умифеновира гидрохлорида моногидрат / Umifenovir hydrochloride monohydrate	0 человек 0% от числа в группе №1А / 0 person 0% of the number in group №1А	3 человека 10,3% от числа в группе №1В / 3 people 10,3% of the number in group №1В	Chi-Square=4,20, p=0,04
Аскорбиновая кислота / Ascorbic acid	0 человек 0% от числа в группе №1А / 0 person 0% of the number in group №1А	1 человек 3,5% от числа в группе №1В / 1 person 3,5% of the number in group №1В	Chi-Square=1,45, p=0,23
Ацетат цинка / Zinc Acetate	1 человек 2,3% от числа в группе №1А / 1 person 2,3% of the number in group №1А	0 человек 0% от числа в группе №1В / 0 person 0% of the number in group №1В	Chi-Square=0,67, p=0,41

Результаты отдалённых последствий Covid-19 (60 суток после болезни) показали, что респонденты, испытывавшие боли в суставах и позвоночнике (группа №1В), значительно чаще — в 1,8 раза — жаловались на утомляемость (Chi-Square=5,75, p=0,02). Трудоспособность на основании личной оценки респондентов группы с артралгиями восстановилась в значительно меньшей степени: полностью восстановилась на момент опроса только у 58,6% респондентов (в группе №1А — 90,1% человек), частично — у 34,5% пациентов, Chi-Square=4,59, p=0,03 (в группе №1А — 9,3% человек), не восстановилась — в 6,9% случаев (в группе №1А — в 0,0% случаев). Оценивая тяжесть течения инфекции как легкую, респонденты группы №1В не смогли согласиться с таким утверждением ни разу, Chi-Square=10,2, p=0,002 (в группе №1А — в 39,5% случаев), оценили течение, как средней тяжести — в 55,2% случаев (в группе №1А — в 37,2% случаев), как тяжелую — в 34,5% случаев (в группе №1А — в 14,0% случаев).

По результатам иммуноферментного определения количества IgG к SARS-CoV-2 установлено, что в группах №1А и №1В количество антител было 5,6 (5,0–18,0) и 17 (17,0–17,9) ВАУ/мл соответственно (Chi-Square=9,23, p=0,003).

Таблица 2
Сравнительная оценка частоты использования иммуноактивных средств
в процессе лечения Covid-19 в группах №1А и №1В
Table 2
Comparative assessment of the frequency of use of immunoactive agents
in the treatment of Covid-19 in groups №1А and №1В

Использованные иммуноактивные средства в процессе лечения Covid-19 / Immunoactive agents used in the treatment of Covid-19	Группа №1А (всего 43 человека) / Group №1А (43 people in total)	Группа №1В (всего 29 человек) / Group №1В (total of 29 people)	Оценка значимости различий / Assessing the significance of differences
Использованные иммуноактивные средства в целом / Used immunoactive agents in general	40 человек 93,0% от числа в группе №1А / 40 people 93,0% of the number in group №1А	26 человек 89,7% от числа в группе №1В / 26 people 89,7% of the number in group №1В	Chi-Square=0,01, p=0,92
Риамилловир / Riamilovir	27 человек 62,8% от числа в группе №1А / 27 people 62,8% of the number in group №1А	9 человек 31,0% от числа в группе №1В / 9 people 31,0% of the number in group №1В	Chi-Square=2,46, p=0,12
Умифеновира гидрохлорида моногидрат / Umifenovir hydrochloride monohydrate	10 человек 23,3% от числа в группе №1А / 10 people 23,3% of the number in group №1А	10 человека 34,5% от числа в группе №1В / 10 people 34,5% of the number in group №1В	Chi-Square=0,61, p=0,44
Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный / Interferon alpha-2b human recombinant	2 человека 4,7% от числа в группе №1А / 2 people 4,7% of the number in group №1А	2 человек 6,9% от числа в группе №1В / 2 people 6,9% of the number in group №1В	Chi-Square=0,15, p=0,70
Ритонавир+лопинавир / Ritonavir+lopinavir	1 человек 2,3% от числа в группе №1А / 1 person 2,3% of the number in group №1А	0 человек 0% от числа в группе №1В / 0 person 0% of the number in group №1В	Chi-Square=0,67, p=0,41
Антитела к гамма-интерферону человека / Antibodies to human gamma interferon	0 человек 0% от числа в группе №1А / 0 person 0% of the number in group №1А	1 человек 3,5% от числа в группе №1В / 1 person 3,5% of the number in group №1В	Chi-Square=1,45, p=0,23
Витаглутам / Vitaglutam	0 человек 0% от числа в группе №1А / 0 person 0% of the number in group №1А	3 человек 10,3% от числа в группе №1В / 3 people 10,3% of the number in group №1В	Chi-Square=4,20, p=0,04
Кагоцел / Kagocel	0 человек 0% от числа в группе №1А / 0 person 0% of the number in group №1А	1 человек 3,5% от числа в группе №1В / 1 person 3,5% of the number in group №1В	Chi-Square=1,45, p=0,23

Второй этап исследования включал анализ результатов обследования больных группы №2. Установлено, что среди общего количества пациентов, обратившихся за указанный период (5 месяцев текущего года) на консультативный прием в связи с формированием артрогенного и вертеброгенного болевого синдрома, возникшими после перенесенной Covid-19, были выявлены случаи впервые диагностированного асептического некроза головки бедра (тазобедренный сустав). Необходимо отметить, что во всех случаях это были молодые мужчины (в возрасте до 40 лет). Другой важной особенностью стало то, что во всех выявленных случаях асептический некроз был двусторонним. Также обратил на себя внимание тот факт, что практически у всех больных с одной стороны наблюдалась вторая, а с другой — третья стадия процесса. Несмотря на то, что общее количество таких пациентов было небольшим — 6 человек, их численность среди ежегодно регистрируемых случаев с такой нозологией многократно (до 300–400%) превосходила ранее зафиксированные показатели за этот интервал времени.

Обсуждение

Артралгии являются признаком многих вирусных инфекций [11]. В настоящее время стало очевидным, что как острый Covid-19, так и постковидный синдром могут также характеризоваться этими симптомами. Так, результаты нашего исследования дополнительно подтверждают, что патологические изменения в суставах необходимо рассматривать как один из типичных признаков постковидного синдрома. Обычно эти изменения проявляют себя в виде артралгий крупных суставов, которые у большинства пациентов разрешаются параллельно с неврологическими и иными симптомами длительного ковида. Однако у некоторых пациентов возникают в более отдаленный период после перенесённого Covid-19 и более тяжелые варианты патологии суставов, включая развитие асептического некроза суставных поверхностей, преимущественно тазобедренного сустава. Вероятность этого осложнения у пациентов, перенёвших Covid-19, в 3–4 раза превышает таковую в средней популяционной выборке.

При этом, на основании полученных данных можно утверждать, что среди изученных многочисленных параметров нет какого-либо одного, который бы однозначно определял развитие суставной патологии в рамках постковидного синдрома. В целом, есть группа условий, которые могут быть связаны с наблюдаемыми явлениями. К ним относятся: применение неспецифической иммунопрофилактики, пневмония и прием противовирусных препаратов в процессе лечения. При этом нельзя исключить, что прием противовирусных препаратов определялся более тяжёлым течением Covid-19, по крайней мере, у части пациентов.

Патогенетические причины патологий суставов при Covid-19 в настоящее время точно не установлены. Однако есть данные о возможном вовлечении в эти процессы при Covid-19 и отдалённых последствий этой инфекции явных или латентных механизмов аутоиммунного и аутовоспалительного процесса, патологий нервной системы, микроциркуляторных расстройств, длительной персистенции вируса в организме и некоторых других механизмов [3].

Заключение

Таким образом, наличие транзиторных артралгий и, в меньшей степени, более тяжёлых патологий суставов можно рассматривать как одно из проявлений постковидного синдрома. Нельзя исключить, что иммуноактивные вещества, используемые для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции, могут быть связаны с патологическим процессом в суставах. В целом, в настоящее время патогенез данных осложнений Covid-19 для своей расшифровки нуждается в дальнейшем изучении.

С точки зрения практического применения полученных данных важным является сопряженность возникновения артралгий с жалобами на повышенную утомляемость после Covid-19, что должно наводить на мысль о необходимости дополнительного в этих случаях обследования как превентивной меры в развитии патологического процесса в крупных суставах.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность Министру здравоохранения Свердловской области к.м.н. А.А. Карлову, заведующей эпидемиологическим отделом ГБУЗ СО «ДГКБ № 9» Т.А. Катунцевой, директору ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН д.ф.-м.н., профессору О.Э. Соловьевой, директору ГБУЗ СО «ЦСВМП «Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина» д.м.н., Заслуженному врачу РФ И.Л. Шлыкову за помощь в организации данного исследования.

Работа выполнена по теме из Плана НИР ИИФ УрО РАН № Гос. регистрации 122020900136-4, руководитель – академик РАН, д.м.н., профессор А.В. Черешнев

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernández-de-Las-Peñas C., Navarro-Santana M., Plaza-Manzano G., Palacios-Ceña D., Arendt-Nielsen L. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain.*, 2021, Sep 23, PMID: 34561390. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002496

2. Fragata I., Mourão A.F. Coronavirus Disease 19 (COVID-19) complicated with post-viral arthritis. *Acta Reumatol Port.*, 2020, Vol. 45, no. 4, pp. 278-280, PMID: 33420769 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420769/>
3. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, p. 1716. doi: 10.3390/ijms23031716
4. Hoong C.W.S., Amin M.N.M.E., Tan T.C., Lee J.E. Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms. *Int J Infect Dis.*, 2021, Vol. 104, pp. 363-369. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.031
5. Hyun H., Song J.Y., Seong H., Yoon J.G., Noh J.Y., Cheong H.J., Kim W.J. Polyarthralgia and Myalgia Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *J Korean Med Sci.*, 2021, Vol. 36, no. 34, p. e245, PMID: 34463066, PMCID: PMC8405407. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e245
6. López-González M.D., Peral-Garrido M.L., Calabuig I., Tovar-Sugrañes E., Jovani V., Bernabeu P., García-Sevila R., León-Ramírez J.M., Moreno-Perez O., Boix V., Gil J., Merino E., Vela P., Andrés M. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis.*, 2020, Vol. 5, p. annrheumdis-2020-217914, PMID: 32471899. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217914
7. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.*, 2022, Vol. 23, no. 2, pp. 194-202, PMID: 35105985, PMCID: PMC9127978. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y
8. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.*, 2022, Vol. 43, no. 11, pp. 1157-1172, PMID: 35176758, PMCID: PMC8903393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031
9. Taha S.I., Samaan S.F., Ibrahim R.A., El-Sehsah E.M., Youssef M.K. Post-COVID-19 arthritis: is it hyperinflammation or autoimmunity? *Eur Cytokine Netw.*, 2021, Vol. 32, no. 4, pp. 83-88, PMID: 35118946, PMCID: PMC8831681. DOI: 10.1684/ecn.2021.0471
10. Unal Enginar A. Arthritis following COVID-19 vaccination: report of two cases. *Int Immunopharmacol.*, 2021, Vol. 101 (Pt B), p.108256, PMID: 34673298, PMCID: PMC8516724. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108256
11. Widyadharma I.P.E., Dewi P.R., Wijayanti I.A.S., Utami D.K.I. Pain related viral infections: a literature review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.*, 2020, Vol. 56, no. 1., p. 105, PMID: 33169060, PMCID: PMC7610167. DOI: 10.1186/s41983-020-00238-4

Авторы

Бердюгина Ольга Викторовна

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН

Д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

berolga73@rambler.ru

Гусев Евгений Юрьевич

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммунологии воспаления

Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Бердюгин Кирилл Александрович

ГАУЗ СО ««Центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина»»

Доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по науке

Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, пер. Банковский, 7

O.V. Berdyugina¹, E.Y. Gusev¹, K.A. Berdyugin²

ARTHRALGIA AND OTHER PATHOLOGIES OF LARGE JOINTS AS A CONSEQUENCE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

¹ Institute of Immunology and Physiology UrB RAS, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Ural Institute of Traumatology and Orthopaedics named after V.D.Chaklin, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Introduction. Coronavirus disease 2019 is a new pandemic caused by severe acute respiratory distress-coronavirus 2. This virus mainly affects the respiratory system, but can also affect other organ systems, including musculoskeletal. In the scientific literature, there are data on pathological changes in the joints as one of the symptoms of long-term Covid-19.

The aim of the work was a retrospective analysis of cases of arthralgia and severe lesions of large joints and spine as long-term complications of Covid-19.

Materials and methods. Data collection was carried out in two stages after the acute Covid-19 was stopped: after 2 months (72 people, group №1) and after 2 years (700 people, group №2), the cohorts of the subjects did not overlap. Some of the respondents in group №1 complained of pain in the joints and spine (29 people, group №1B), the rest had no pain (43 people, group №1A). Clinical, instrumental and laboratory data (including IgG) were studied in all of them and questionnaire data were obtained. The questionnaires included questions about anthropometric data, the nature of the course of the disease, complications and other information. To evaluate the results, cluster analysis was used, basic statistics were determined, Chi-Square test was performed (program Statistica v.12.5.192.5, StatSoft, Inc., USA).

Results. It was found that the gender, height, weight, age of the patient, body mass index cannot be associated with the occurrence of joint/muscle pain. Among the factors that correlated with arthralgia were: pulmonary insufficiency ($p=0,03$), the volume of lung tissue damage ($p=0,02$), the use of nonspecific immunoprophylactic agents, in particular umifenovir hydrochloride monohydrate ($p=0,04$), the use of antiviral agents in the treatment, in particular, vitaglutam ($p=0,04$). In addition, respondents who experienced pain in the joints and spine were significantly more likely (1,8 times) to complain of fatigue ($p=0,02$). The second stage — evaluation of the results of the examination of patients in group №2 — showed that Covid-19 resulted in a 3-4-fold increase in cases of primary detection of bilateral aseptic necrosis of the femoral head in young (up to 40 years old) patients.

Discussion. The results of the study further confirm that pathological changes in the joints should be considered as one of the typical signs of postcovid syndrome. It can be argued that among the numerous parameters studied, there is no one that would uniquely determine the development of articular pathology. In general, there is a group of conditions that may be associated with arthralgia. These include: the use of non specific immunoprophylaxis, pneumonia and taking antiviral drugs during treatment.

Conclusion. Thus, the presence of transient arthralgias and, to a lesser extent, more severe joint pathologies can be considered as one of the manifestations of postcovid syndrome. It cannot be excluded that immunoactive substances used for the prevention and treatment of a new coronavirus infection may be associated with a pathological process in the joints. In general, the pathogenesis of Covid-19 complications currently needs further study to be deciphered. From the point of view of practical application of the data obtained, it is important that the occurrence of arthralgia is associated with complaints of increased fatigue after Covid-19, which should suggest the need for additional examination of such patients as a preventive measure in the development of an irreversible process in large joints.

Keywords: Covid-19, arthralgia, pneumonia, hip necrosis, postcovid syndrome

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Olga V. Berdyugina

berolga73@rambler.ru

Received 01.06.2021

For citation:

Berdyugina O.V., Gusev E.V., Berdyugin K.A. Arthralgia and other pathologies of large joints as a consequence of a new coronavirus infection (COVID-19). *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 282–293. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-282-293 (In Russ)

REFERENCES

1. Fernández-de-Las-Peñas C., Navarro-Santana M., Plaza-Manzano G., Palacios-Ceña D., Arendt-Nielsen L. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain.*, 2021, Sep 23, PMID: 34561390 <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002496>
2. Fragata I., Mourão A.F. Coronavirus Disease 19 (COVID-19) complicated with post-viral arthritis. *Acta Reumatol Port.*, 2020, Vol. 45, no. 4, pp. 278-280, PMID: 33420769 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420769/>
3. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, p. 1716 <https://doi.org/10.3390/ijms23031716>
4. Hoong C.W.S., Amin M.N.M.E., Tan T.C., Lee J.E. Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms. *Int J Infect Dis.*, 2021, Vol. 104, pp. 363-369 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.031>
5. Hyun H., Song J.Y., Seong H., Yoon J.G., Noh J.Y., Cheong H.J., Kim W.J. Polyarthralgia and Myalgia Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *J Korean Med Sci.*, 2021, Vol. 36, no. 34, p. e245, PMID: 34463066, PMCID: PMC8405407 <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e245>
6. López-González M.D., Peral-Garrido M.L., Calabuig I., Tovar-Sugrañes E., Jovani V., Bernabeu P., García-Sevila R., León-Ramírez J.M., Moreno-Perez O., Boix V., Gil J., Merino E., Vela P., Andrés M. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis.*, 2020, Vol. 5, p. annrheumdis-2020-217914, PMID: 32471899 <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217914>
7. Mehendru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.*, 2022, Vol. 23, no. 2, pp. 194-202, PMID: 35105985, PMCID: PMC9127978 <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>
8. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.*, 2022, Vol. 43, no. 11, pp. 1157-1172, PMID: 35176758, PMCID: PMC8903393 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
9. Taha S.I., Samaan S.F., Ibrahim R.A., El-Sehsah E.M., Youssef M.K. Post-COVID-19 arthritis: is it hyperinflammation or autoimmunity? *Eur Cytokine Netw.*, 2021, Vol. 32, no. 4, pp. 83-88, PMID: 35118946, PMCID: PMC8831681 <https://doi.org/10.1684/ecn.2021.0471>
10. Unal Enginar A. Arthritis following COVID-19 vaccination: report of two cases. *Int Immunopharmacol.*, 2021, Vol. 101 (Pt B), p.108256, PMID: 34673298, PMCID: PMC8516724 <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108256>
11. Widyadharma I.P.E., Dewi P.R., Wijayanti I.A.S., Utami D.K.I. Pain related viral infections: a literature review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.*, 2020, Vol. 56, no. 1., p. 105, PMID: 33169060, PMCID: PMC7610167 <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00238-4>

Authors

Olga V. Berdyugina

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences
Ph.D., Dr.Sci. (Biol), Lead Researcher of the Inflammation Immunology Laboratory
106 Pervomayskaya st. Yekaterinburg Russian Federation
berolga73@rambler.ru

Evgeny Yu. Gusev

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences

Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Immunology of Inflammation
106 Pervomayskaya st. Yekaterinburg Russian Federation

Kirill A. Berdyugin

Ural Institute of Traumatology and Orthopaedics named after V.D. Chaklin

Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science
7 Bankovsky per. Yekaterinburg Russian Federation 620014