

LONG-COVID СИНДРОМ

С. В. КУЗНЕЦОВА, Е. А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Приведены клинические наблюдения полиморбидных пациентов с Long Covid синдромом в реальной клинической практике. Предложены варианты лечения пациентов с поражением легких, мышц, сердечно-сосудистой и нервной системы, иммуновоспалительным синдромом.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ревматоидный артрит, мультисистемный воспалительный синдром.

До настоящего времени мировое научное сообщество так и не выработало единых подходов к определению терминов «лонг-ковид» и «пост-ковидный синдром».

Часть авторов считают, что термин «долгий ковид» («Long Covid») включает период симптоматики от 4-х недель и более (нередко используется как синоним постковидного синдрома). Согласно другим публикациям, под термином «лонг-ковид» принято считать клинические проявления заболевания, длящиеся более 4-х, но менее 12 недель с начала болезни, а хронический ковид или «постковидный синдром» — как период, выходящий за рамки 12 недель с момента развития заболевания [1].

Выделяют несколько механизмов, оказывающих влияние на развитие лонг-ковида и пост-ковидного синдрома: иммунная дисрегуляция и аутоиммунные механизмы, синдром системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза и васкулопатия; прямое цитотоксическое действие вируса на клетки и длительная вирусная персистенция; вегетативная, нервная, эндокринная и метаболическая дисфункция [1].

Длительное сохранение мРНК или ее фрагментов в клетках организма человека может способствовать развитию хронического воспалительного процесса и дисрегуляции иммунной системы. В частности, даже через несколько месяцев после заражения в биоптатах кишечника людей, перенесших COVID-19, обнаружена мРНК вируса SARS-CoV-2, а также вирусный белок, на который может реагировать иммунная система [1].

Рассмотрим клинические случаи, характеризующиеся не только специфическими клиническими проявлениями, но и возникновением иммунологической активности, типичной для системных заболеваний соединительной ткани.

Больной В., 72 лет направлен терапевтом с жалобами на слабость, утомляемость, голо-

вокружение, одышку при незначительной физической нагрузке, периодическое повышение температуры тела до 37,2–37,5, боли в мышцах и суставах. За два месяца до обращения перенес подтвержденную методом ПЦР новую коронавирусную инфекцию (НКИ) без поражения легких. Выздоровление было подтверждено отрицательным тестом ПЦР. Наблюдается по поводу атеросклеротической болезни, ИБС, перенес стентирование ПКА. В связи с наличием пароксизмальной формы ФП постоянно получает ривароксабан 10 мг в сутки. Артериальная гипертензия контролируется приемом индапамида, периндоприла. Назначено лабораторное исследование. В общеклиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз до $13,6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 78 мм/ч. При биохимическом исследовании СРБ 46 мг/л, ферритин 658 мкг/л, Д-димер 265 нг/мл. При иммунологическом обследовании выявлены АНА в титре 1:10 240. Методом иммуноблотинга антитела не идентифицированы. По данным ЭХО-КГ выявлена сепарация листков перикарда до 1 см. По данным КТ легких — очаговое изменение правого легкого по типу «матового стекла». После проведенной антибактериальной терапии левофлоксацином в суточной дозе 1000 мг на протяжении 10 дней, ГКС-терапии в стартовой дозе 15 мг с постепенным снижением до полной отмены через 1 месяц СОЭ снизилось до 30 мм/ч, лейкоциты $8,4 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 4,6 мг/л, ферритин 286 мкг/л, АНА 1:640. Клинически субфебрилитета нет, миалгии и артралгии не беспокоят, значительно уменьшилась слабость, одышки нет. На контрольном КТ ранее фиксированные изменения не определяются. По данным ЭХО-КГ сепарации листков перикарда нет. В дальнейшем рекомендован прием флогэнзима, лонгидазы, цитофлавина, актовегина, контроль лабораторных исследований.

Больная Н., 49 лет, страдает серопозитивным ревматоидным артритом, АЦЦП+(более 500),

постоянно применяет метотрексат 22,5 мг/нед, плаквенил 200 мг/сут, периодически метилпреднизолон 4–8 мг/сут, перенесла резекцию щитовидной железы по поводу папиллярного рака, получает Л-тироксин 150 мг/сут. Первый эпизод НКИ в 2020 году, повторные эпизоды в 2021 и 2022 годах. После последнего подтвержденного легкого варианта НКИ с коротким периодом субфебрилитета, головной болью и нарушением стула отмечает миалгии, появление выраженной слабости, головокружения, нарушения памяти, снижение толерантности к физическим нагрузкам. При этом со стороны суставного синдрома у пациентки жалоб нет. На протяжении длительного времени ревматоидный артрит хорошо контролировался комбинированной синтетической базисной терапией: лабораторная активность сохранялась низкой: СОЭ колебалась в интервале от 18 до 35 мм/ч, СРБ от 5,8 до 12 мг/л. При обследовании после третьего эпизода НКИ — лейкоциты $13,1 \times 10^9$ /л, СОЭ 67 мм/ч, СРБ 32 мг/л, КФК в пределах референсных значений, АТ к RBD домену спайкового (S) белка SARS-CoV-2 IgG 988,3 ВАУ/мл (при отрицательном менее 7,1 ВАУ/мл), прокальцитонин в пределах референсных значений. По данным соматического обследования признаков поражения легких, сердца, ЖКТ, ретикуло-эндотелиальной системы нет. На фоне увеличения дозы метипреда до 12 мг/сут на короткий период времени с возвращением на поддерживающую дозу (4 мг/сут) лейкоциты $6,7 \times 10^9$ /л, СОЭ 37 мм/ч, СРБ 6,2 мг/л. Значительно уменьшилась слабость, миалгии регрессировали, активного артрита нет.

Больной К., 46 лет. Обратился через 6 недель после перенесенной НКИ с поражением дыхательных путей в виде острого бронхита. Явления бронхита купированы. Наблюдается с диагнозом подагра, в течение 7 лет получает фебуксостат 80 мг/сут., на фоне терапии — нормоурикемия. Отмечает крайне редкие обострения. Последние 3 года острых подагрических артритов нет. На момент обращения интенсивные боли в спине, в мышцах верхних и нижних конечностей, в коленных, тазобедренных суставах. Внешне суставы не изменены. По данным УЗИ суставов: небольшой синовиальный выпот в коленных и тазобедренных суставах. Повышение температуры тела до 38,5 однократно, затем в течение недели — 37,5. При лабораторных исследованиях: мочевая кислота 286 мкмоль/л, СРБ 38 мг/л, СОЭ 32 мм/ч, АНА 1:320, D-димер 128 нг/мл, ферритин 118 мкг/л. АТ к RBD домену спайкового (S) белка SARS-CoV-2 IgG 253 ВАУ/мл (при отрицательном менее 7,1 ВАУ/мл). Рекомендо-

ван прием лоноксикама 8 мгх2р в день, мидокалма 450 мг/сут, местное применение гелей с НПВП. Через 3 дня отмечает дальнейшее усиление боли, появление парестезий, с трудом встает с постели. Госпитализирован в ревматологическое отделение, проведено трехкратное введение преднизолона в дозе 120 мг, продолжена терапия НПВП, проведены инъекции мильгаммы. В анализе крови: СРБ через 7 дней — 18 мг/л, через 20 дней — 4,8 мг/л. СОЭ через 7 дней — 22 мм/ч, через 20 дней 10 мм/ч. Клинически через месяц: миалгии, артралгии полностью регрессировали, парестезий нет. По данным УЗИ коленных и тазобедренных суставов выпот в суставных полостях не определяется. В динамике АНА 1:80. Состояние пациента расценено как реактивный поствирусный артрит с хорошим ответом на комбинированную противовоспалительную терапию.

В настоящее время использование противовирусных препаратов не рекомендовано для больных с лонг-ковидом и постковидным синдромом. Однако, обсуждается применение препаратов, стимулирующих реакции врожденного иммунитета — эндогенный интерферонотез [1,9].

Выявление с интервалом примерно через месяц проявлений мультисистемного воспалительного синдрома у пациентов с уже отрицательным результатом ПЦР, но положительными тестами на антитела, позволяют предполагать, что он является результатом искаженной реакции приобретенного иммунитета, а не острой вирусной инфекции [2,5, 10,11].

Нередко отмечают очаги пролиферации миофибробластов и фиброзно-кистозного перерождения легких. Этот процесс может быть спровоцирован провоспалительными цитокинами — интерлейкином-6 (IL-6) и трансформирующим фактором роста- β (TGF- β) и в дальнейшем предрасполагать к бактериальной колонизации и последующей вторичной инфекции. Свой вклад в поражение легких при лонг-ковиде и постковидном синдроме вносят также последствия микротромбоза и макротромбоза легочных сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия. Фиброизмененная ткань легких может чаще поражаться бактериальной или вирусной инфекцией. Для уменьшения площади фиброза целесообразным может быть применение лонгидазы и ферментных препаратов, например, флогэнзима [1,7].

Кардио-респираторные жалобы, сердечно-сосудистые заболевания могут развиваться как у пациентов после перенесенного тяжелого и среднетяжелого COVID-19, так и у малосимптомных

и бессимптомных лиц. Специфический цитокиновый профиль этого заболевания включает: индукцию выработки интерферона, интерлейкина 2 и 7, стимуляцию активности гранулоцитов и продукцию фактора некроза опухоли, что приводит к неконтролируемому внутрисосудистому гипервоспалению с нарушением ангиогенеза и гиперкоагуляции. Отличной клинической практикой для этих пациентов может быть применение миокардиальных цитопротекторов, сулодексида и дезагрегантов. При проведении гипотензивной терапии целесообразно обращать внимание на эндотелиопротективные свойства телмисартана [1,6,8].

В перечень постковидных синдромов входят артралгии, артриты, миалгии, васкулиты с поражением сосудов различного калибра, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, болезнь Кавасаки, а также целый ряд иммунологических маркеров (антифосфолипидные антитела, антинуклеарные факторы и др.), которые характерны для широкого круга ревматических заболеваний [10,11,12].

Одним их вариантов клинических проявлений лонг-ковида является формирование суставного синдрома, который может быть связан с развитием поствирусного артрита (ПВА), характеризующегося полной обратной динамикой его развития на фоне элиминации вируса [3–5].

Формированию хронической боли в рамках постковидного синдрома могут способствовать депрессия, тревожность и психоэмоциональный стресс [1,4,5].

У пациентов с постковидным артритом требуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, коротких курсов ГКС (преднизолон \leq 10 мг/сут в течение 5–7 дней), а при прогрессировании симптомов остеоартрита — хондроитина и глюкозамина, диацереина [3,4,5,6].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

1. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ», 215 с.
2. Rowley A. H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20, 453–454.
3. Каратеев А.Е., Амирджанова В. Н., Насонов Е. Л. и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):255–262.
4. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практи-*

ческая ревматология. 2021;59(1):5–30 [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5–30 (in Russian)]. doi: 10.47360/1995–4484–2021–5–30.

5. Насонов Е.Л., Лиля А. М., Мазуров В. И., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Режим доступа: <https://rheumatology.ru>.
6. Иванова Г.Е., Шмонин А. А., Мальцева М. Н. и др. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции covid-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2. № 2. С. 98–117.
7. Иванова Г.Е., Баландина И. Н., Бахтина И. С. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (covid-19) Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2. № 2. С. 140–189.
8. Новая коронавирусная инфекционная болезнь covid-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации Бубнова М. Г., Шляхто Е. В., Аронов Д. М., Белевский А. С., Герасименко М. Ю., Глезер М. Г., Гордеев М. Н., Драпкина О. М., Иванова Г. Е., Иоселиани Д. Г., Карамнова Н. С., Космачева Е. Д., Кулешов А. В., Кукшина А. А., Лядов К. В., Лямина Н. П., Мещерякова Н. Н., Макарова М. Р., Никитюк Д. Б., Пасечник И. Н. и др. *CardioСоматика.* 2021. Т. 12. № 2. С. 64–101.
9. Малявин А.Г., Крихели Н. И., Рогова И. В. и соавт. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему 26 рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике. *Терапия.* 2021, № 5, 22–26.
10. Мазуров В.И., Беляева И. Б., Саранцева Л. Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. ревматология, травматология и ортопедия. № 2. 2021. С. 40–46.
11. Мазуров В.И., Беляева И. Б., Саранцева Л. Е., Трофимов Е. А. Особенности ведения и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. № 3. 2021. С. 43–47.
12. Мазуров В.И., Беляева И. Б., Саранцева Л. Е. и др. Влияние новой коронавирусной инфекции на клиническое течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний// *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2021. Т. 13. № 2. С. 39–47.

LONG COVID SYNDROME

S. V. KUZNETSOVA, E. A. BELYAEVA

Clinical observations of polymorbid patients with Long Covid syndrome in real clinical practice are presented. Treatment options for patients with lung, muscle, cardiovascular and nervous system damage, immuno-inflammatory syndrome are proposed.

Keywords: *new coronavirus infection, rheumatoid arthritis, multisystem inflammatory syndrome.*