



ПРИЛОЖЕНИЕ
К ЖУРНАЛУ

ТЕРАПИЯ

THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID- ИНФЕКЦИИ

УТВЕРЖДЕНЫ НА XVI НАЦИОНАЛЬНОМ
КОНГРЕССЕ ТЕРАПЕВТОВ 18.11.2021 Г.

РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ
ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ (РНМОТ)

НАЦИОНАЛЬНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО
ИНФЕКЦИОНИСТОВ (ИНОИ)

СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS

RHEUMATOLOGICAL ASPECTS OF LONG- COVID INFECTION

APPROVED AT THE XVI NATIONAL
CONGRESS OF INTERNISTS
ON NOVEMBER 18, 2021

RUSSIAN SCIENTIFIC MEDICAL SOCIETY
OF INTERNAL MEDICINE (RSMSIM)

NATIONAL SCIENTIFIC SOCIETY
OF INFECTIOUS DISEASES

UNION OF REHABILITOLOGISTS OF RUSSIA



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

А.И. МАРТЫНОВ

д.м.н., академик РАН, профессор, президент РНМОТ

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

А.В. ГОРЕЛОВ,

д.м.н., член-корр. РАН, профессор, президент ННОИ

А.Г. МАЛЯВИН,

д.м.н. профессор, генеральный секретарь РНМОТ

ЧЛЕНЫ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ:

1. С.Н. Авдеев, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный пульмонолог Минздрава России (*пульмонология*)

2. Т.В. Адашева, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член президиума РНМОТ (*введение, кардиология*)

3. С.Л. Бабак, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*пульмонология, реабилитация*)

4. И.Б. Беляева, д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (*ревматология*)

5. Л.З. Болиева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, член президиума РНМОТ (*введение, иммунология, аллергология, клиническая фармакология,*

мультисистемный воспалительный синдром у взрослых)

6. Е.Е. Губернаторова, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*эндокринология*)

7. Е.В. Екушева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейро-реабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА России» (*неврология*)

8. О.В. Зайратьянц, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*патоморфология*)

9. А.А. Зайцев, д.м.н., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны России (*пульмонология*)

10. Г.Е. Иванова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, председатель «Союза реабилитологов России» (*медицинская реабилитация*)

11. Н.Э. Костина, к.м.н., главный внештатный пульмонолог Воронежской области (алгоритмы принятия решений на разных этапах оказания медицинской помощи и маршрутизация пациентов)

12. О.Н. Котенко, к.м.н., главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» (*нефрология*)

13. Л.Б. Лазебник, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, вице-президент РНМОТ (*гастроэнтерология*)

14. И.В. Лешенко, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный пульмонолог Уральского федерального округа (*пульмонология*)

15. В.И. Мазуров, д.м.н., академик РАН, профессор, первый вице-президент Ассоциации ревматологов России, заслуженный деятель науки РФ, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, директор НИИ ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (*ревматология*)

16. В.Л. Малыгин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психологического консультирования, психокоррекции и психотерапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*психиатрия*)

17. Я.В. Малыгин, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*психиатрия*)

18. Д.Ю. Овсянников, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (*синдром системной воспалительной реакции у детей*)

19. Н.Ю. Пшеничная, д.м.н., профессор, зам. директора по клинико-аналитической работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (*инфекционные болезни, эпидемиология*)

20. Л.В. Тарасова, д.м.н., профессор, зав. Республиканским гастроэнтерологическим центром Минздрава Чувашской Республики, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», член президиума РНМОТ (*гастроэнтерология*)

21. Е.М. Шилов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог высшей категории, главный внештатный специалист нефролог Минздрава России (*нефрология*)

Для цитирования: Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022; 1 (Приложение): 1–147.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что COVID-19 и иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) имеют определенную общность, обусловленную системностью поражения различных органов и систем. Инфекция SARS-CoV-2 потенциально может вызывать запуск системного иммуновоспалительного процесса и локальных иммунологических нарушений у пациентов, имеющих генетические предпосылки в формировании процессов аутореактивности. При этом «тромбовоспаление» рассматривается в качестве универсального механизма как для COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия), так и ИВРЗ, который связан с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs), индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток, тромбоцитов (тромбопатия), а также с активацией системы комплемента и др. Предполагается, что одним из механизмов, инициирующих активацию воспалительного процесса, выступает молекулярная мимикрия. Установлено, что коронавирусы имеют общие молекулярные эпитопы с белками человека (например, с гликопротеином S), которые играют ключевую роль в инвазии клеток хозяина. Имитирующие эпитопы также могут присутствовать в синовиальной мембране и вызывать локальное воспаление [1–3].

SARS-CoV-2 ведет не только к развитию острых интерстициальных поражений легких, васкулопатий с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, ЦНС, ЖКТ, почек и другому, но и сохранению/формированию различных патологических состояний после выздоровления от этого инфекционного заболевания.

В перечень постковидных синдромов входят артралгии, артриты, миалгии, васкулиты с поражением сосудов различного калибра, системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром, болезнь Кавасаки, а также целый ряд иммунологических маркеров (антифосфолипидных антител, антинуклеарных факторов и др.), характерных для широкого круга ревматических заболеваний [4–8].

Один из вариантов клинических проявлений лонг-ковида – формирование суставного синдрома, который может быть связан с развитием поствирусного артрита (ПВА), характеризующегося полной обратной динамикой его развития на фоне элиминации вируса [9–11]. Однако следует отметить, что суставной синдром, развившийся после перенесенного COVID-19, может выступать дебютом системных аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, спондилоартритов, СКВ, болезни Шегрена, системных васкулитов, воспалительных миопатий и др.), что требует расширения дифференциально-диагностического поиска и динамического наблюдения за этой группой пациентов [12–14].

В рамках постковидного суставного синдрома следует учитывать возможность формирования асептического некроза головок крупных суставов (коленных, тазобедренных), развившегося на фоне вирусной инфекции и применения ГКС для ее терапии [15].

Перенесенный COVID-19 может стать причиной развития или обострения фибромиалгии и синдрома хронической усталости (доброкачественный миалгический энцефаломиелит) – патологии, связанной с дисфункцией ноцицептивной и вегетативной нервной системы, для которой типично наличие выраженной утомляемости, психо-

Рис. 1. Артрит мелких суставов левой кисти (3, 4 плюснефаланговых суставов, 3, 4 проксимальных межфаланговых суставов). Вовлечение окружающих мягких тканей (из архива Е.А. Трофимова)



Рис. 2. Уменьшение отека, гиперемии на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (из архива Е.А. Трофимова)



Рис. 3. Полный регресс всех проявлений суставного синдрома на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 14 дней (из архива Е.А. Трофимова)



эмоциональных нарушений и хронической боли [10, 11].

Формированию хронической боли в рамках постковидного синдрома могут способствовать депрессия, тревожность и психоэмоциональный стресс [16–17].

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛОНГ-КОВИДА

Миалгии и артралгии относятся к числу характерных проявлений вирусной инфекции. Эти симптомы возникают у 50–90% больных в остром периоде COVID-19 и имеют прямые взаимосвязи с тяжестью течения заболевания и наличием стойкой фебрильной лихорадки [18–19]. В настоящее время отсутствует точная статистика частоты развития постковидного скелетно-мышечного синдрома у лиц, ранее не имевших каких-либо ревматических заболеваний. Отмечается существенный «разброс» данных в зависимости от популяции и тяжести перенесенного COVID-19. В среднем через 6 мес наблюдения боли в суставах фиксируются у 9%, а миалгии – у 5–43% реконвалесцентов. У пациентов с легким течением COVID-19 в острой фазе отмечается более высокая частота и спектр «постковидных» симптомов, в том числе болей в суставах, по сравнению с тяжелым течением инфекции [20–22].

Особенности течения скелетно-мышечных проявлений лонг-ковида представлены в наблюдательном проспективном одноцентровом исследовании [6]. В изучаемую группу вошли 121 пациент с недифференцированным артритом (воспалительным артритом, который не соответствовал критериям ни одного иммуновоспалительного заболевания суставов) и 324 пациента

Рис. 4. Поствирусный артрит с развитием припухлости голеностопных суставов, суставов стоп (А, Б – исходно, В – через 10 дней на фоне терапии нестероидных противовоспалительных препаратов; из архива Е.А. Трофимова)



с ИВРЗ, перенесших новую коронавирусную инфекцию с марта 2020 г. по май 2021 г. различной степени тяжести: бессимптомное (15,1%), легкое течение (41,9%), средней тяжести (39,5%), тяжелое (3,39%). В 43,5% случаев пациенты были госпитализированы в стационар инфекционного профиля для лечения новой коронавирусной инфекции в связи с тяжестью состояния. Средний возраст пациентов (76,8% женщин и 23,2% мужчин) составил $57,3 \pm 13,5$ лет. Положительный мазок из рото-, носоглотки на ПЦР SARS-CoV2 выявлялся у 88,8% пациентов.

Среди пациентов с недифференцированным артритом (НДА) у 80,0% наблюдалась средняя степень тяжести течения COVID-19. Продолжительность периода от перенесенного COVID-19 до манифестации суставного синдрома составила от 1 до 6 мес. Были выявлены следующие клинические проявления суставного синдрома: артралгии, артриты, синовиты, моноартрит и полиартрит. Наиболее часто поражались коленный, голеностопный и лучезапястный суставы. Все случаи полиартрита включали вовлечение в патологический процесс мелких суставов кистей и стоп.

Развитие поствирусного артрита (ПВА) было выявлено у 22,6% пациентов с быстрой обратной динамикой суставного синдрома на фоне применения НПВП (рис. 1–4).

ПВА выявлялся на фоне COVID-19 или в ближайшее время после перенесенной вирусной инфекции (1–4 нед). Данный вариант артрита характеризовался моно-/олигоартритом коленных, голеностопных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов, а также припухлостью периартикулярных мягких тканей, отсутствием деструктивных изменений в суставах и хорошим клиническим ответом на лечение НПВП или ГКС.

Следует отметить, что ПВА в большинстве случаев остается диагнозом исключения. Дифференциальная диагностика проводится с септическими, микрокристаллическими артритами, реактивными артритами, дебютом ИВРЗ (ревматоидного артрита, аксиальных спондилитов, диффузных болезней соединительной ткани). Подтверждением этиологической роли SARS-CoV-2 служит отсутствие признаков других ревматических заболеваний, включая повышение уровня мочевой кислоты, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарного фактора (АНФ), наличие HLA B-27 [24].

Среди пациентов с НДА определенный диагноз ревматического заболевания был верифицирован в 49% случаев в течение 3–6 мес. В этой группе обследованных чаще выявлялся ранний ревматоидный артрит (РРА). Формирование РРА из НДА включало

Рис. 5. Пациентка К., 64 года, с постковидным синдромом: дебют лейкоцитокластического васкулита через 6 нед после COVID-19



Комментарий: пурпура багрово-красного цвета различного диаметра, возвышающаяся над поверхностью кожных покровов с локализацией на верхних конечностях без зуда. На коже голеней и стоп – мелкоточечные петехии красного цвета до 1–3 мм (собственное наблюдение).

6

симметричный артрит, быстрое увеличение числа болезненных и припухших суставов (преимущественно коленных), лучезапястных, проксимальных межфаланговых суставов кистей и плюснефаланговых суставов стоп, серопозитивность по РФ и АЦЦП. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) суставов выявлялись теносиновиты и костно-хрящевые эрозии.

Наряду с этим через 3–6 мес после перенесенного COVID-19 у пациентов с НДА были диагностированы аксиальный спондилоартрит, болезнь Шегрена, псориазический артрит, полиостеоартрит, СКВ, лейкоцитокластический васкулит (рис. 5), геморрагический васкулит (рис. 6), очаговая склеродермия (рис. 7) аутоиммунное неуточненное заболевание (АИЗ), артралгии. У 51% больных диагноз НДА был сохранен.

Следует отметить, что НДА может трансформироваться в остеоартрит (ОА). На начальных этапах развития он характеризуется формированием асимметричного синовита, чаще коленных суставов, болью при приседании на корточки и спуске/подъеме по лестнице, а также непродолжительной (10–15 мин) скованностью. Инструментальными диагностическими признаками раннего ОА следует считать наличие синовита, выявляемого с помощью УЗИ, незначительного сужения суставной щели по данным

рентгенографии коленных суставов и отсутствие остеофитоза, который служит характерным рентгенологическим признаком развернутой стадии этого заболевания. Дифференциальная диагностика проводится с микрокристаллическими артритами, реактивными артритами, ревматоидным артритом, спондилоартритами. Лабораторным подтверждением диагноза раннего ОА служит отсутствие признаков лабораторной активности, включая повышение уровней СОЭ и СРБ, мочевой кислоты, РФ, АЦЦП, АНФ и HLA B-27.

У 10 пациентов с НДА обращали на себя внимание диагностические значения АНФ (от 1:320 до 1:2560). Наибольшие его уровни наблюдались при последующей верификации критериальных диагнозов: болезни Шегрена (1:1280), СКВ (1:2560), АИЗ неуточненного (1:640) и ревматоидного артрита (1:640 и 1:1280). При НДА и полиостеоартрите значения АНФ были ниже и составляли 1:320 и 1:640 соответственно. Верификация критериальных диагнозов у пациентов с НДА и позитивным АНФ, развившимся после COVID-19, представлена в таблице 1.

Определение диагностических значений АНФ ($\geq 1:160$ на клеточной линии Her 2) у пациентов с НДА, перенесших COVID-19, требует проведения клинико-иммуноло-

Рис. 6. Пациент М., 72 года, с постковидным синдромом: дебют геморрагического васкулита через 4 нед после COVID-19



Комментарий: мелкоточечная геморрагическая сыпь (2–3 мм в диаметре) симметричная, расположенная на ладонных поверхностях, коже спины, голени и стоп, склонная к сливанию без зуда (собственное наблюдение).

гического обследования для исключения/подтверждения диагноза ИВРЗ. Однако следует учитывать, что позитивность по АНФ и антителам к ДНК может наблюдаться в рамках иммуноопосредованного ответа на вирусную инфекцию у лиц без ИВРЗ и требует наблюдения в динамике.

Диагноз НДА может быть сохранен у пациентов с персистирующим суставным синдромом, но при отсутствии критериальных проявлений какого-либо ревматического заболевания, и требует динамического наблюдения. Схема эволюции суставного синдрома после COVID-19 представлена на рисунке 8.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛОНГ-КОВИДА У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В постковидном периоде (4–12 нед) у подавляющего числа пациентов с ИВРЗ отмечается существенное возрастание клинической и иммунологической активности болезни, требующее коррекции противоревматической терапии и динамического наблюдения.

При обследовании 230 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, позвоночника и системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) постковидный синдром в виде слабости, одышки, артралгий, миалгии, похудания, снижения памяти, депрессии был выявлен в 25,9% случаев [23]. В ранние сроки (от 4 до 8 нед) после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдалось обострение основного заболевания, что в большинстве случаев (72%) требовало госпитализации пациентов в стационар ревматического профиля для интенсификации терапии.

Обострение суставного синдрома отмечено у 83,4% пациентов с ревматоидным артритом, перенесших COVID-19. Так, у 38,3% пациентов на момент госпитализации или амбулаторного приема имела место высокая степень активности заболевания ($DAS28 \geq 5,1$). Средняя степень активности ревматоидного артрита ($DAS28 \geq 3,2$) наблюдалась у 41,9% пациентов, тогда как низкая – всего у 19,6%. В среднем через $3 \pm 1,2$ мес после COVID-19 было зафиксировано нарастание лабораторной активности ревматоидного артрита: увеличение средних значений СРБ относительно исходных (с $26,08 \pm 0,92$ до $31,28 \pm 6,34$ мг/л) и РФ (с $29,5 \pm 10,12$ до $50,1 \pm 11,64$ ед/мл). У пациентов с СЗСТ в постковидном периоде отмечалось прогрессирование показателей клинической активности и существенное повышение уровня АНФ: при болезни Шегрена – максимум до 1:163 840, при СКВ – максимум до 1:40 960, при системной склеродермии – максимум до 1:5280.

Перенесшие COVID-19 пациенты с интерстициальным поражением легких в рамках СЗСТ имеют высокий риск осложненного

Рис. 7. Больная З., 24 года, с дебютом очаговой формы склеродермии через 3 мес после перенесенной новой коронавирусной инфекции



Комментарий: очаги ограниченной гиперпигментации на коже левого плечевого сустава и в области левой лопатки (из архива Е.А. Трофимова).

8

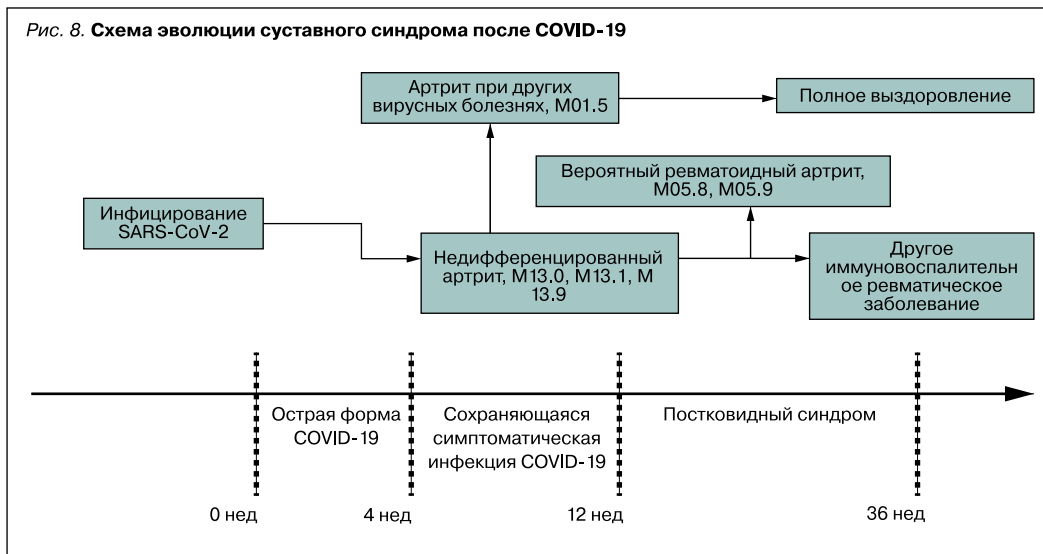
течения лонг-ковида (прогрессирующий легочный фиброз, дыхательная недостаточность) и требуют динамического наблюдения и интенсификации лечения [24, 25]. Отметим, что наблюдается сходство клинических признаков интерстициального поражения легких (кашель, одышка, крепитация) и КТ-признаков со стороны легких (матовое стекло, ретикуляция, тракционные бронхоэктазы) у пациентов с СЗСТ и

новой коронавирусной инфекцией (табл. 2, рис. 9, 10). Общими клиническими и изикальными признаками являются сухой кашель, одышка на вдохе, крепитация при аускультации, КТ-признаками — двустороннее полисегментарное поражение интерстиция и сосудов легких (табл. 3).

Показания для госпитализации в ревматологический стационар у пациентов с ИВРЗ после перенесенной новой коронавирусной

Таблица 1. Верификация критериальных диагнозов у пациентов с недифференцированным артритом и позитивным антинуклеарным фактором, развившимся после COVID-19

Показатель	Количество, n, %
Недифференцированный артрит с выявленным антинуклеарным фактором	10 (26,3)
Болезнь Шегрена	2 (5,2)
Системная красная волчанка	1 (2,6)
Неуточненное аутоиммунное заболевание	1 (2,6)
Ревматоидный артрит	2 (5,2)
Недифференцированный артрит	2 (5,2)
Полиоостеоартрит	1 (2,6)



инфекции включают высокую клинико-лабораторную активность основного заболевания, увеличение числа пораженных органов и систем, отсутствие эффекта от проводимой терапии на амбулаторном этапе [26].

Возможные исходы лонг-ковида у пациентов с ревматическими заболеваниями

Вероятными исходами лонг-ковида при ревматических заболеваниях являются полная обратная динамика суставного синдрома у пациентов с поствирусными артритами, дебют либо обострение ИВРЗ, а также ухудшение течения коморбидной патологии

(гипертонической болезни, ИБС, ХСН, СД, ХБП) [27].

Рекомендации по ведению пациентов с ревматологическими проявлениями постковидного синдрома

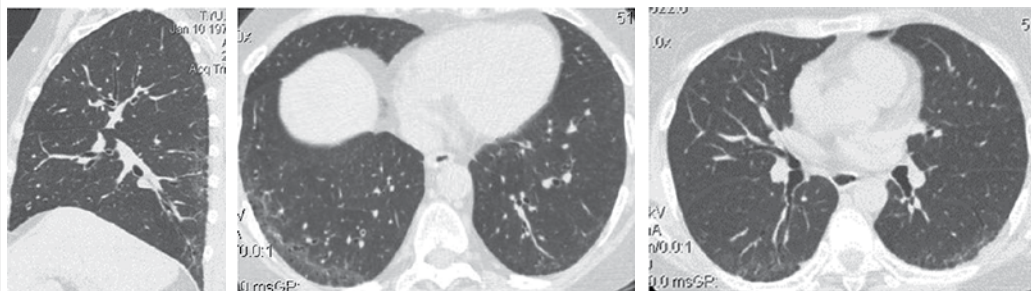
Терапия постковидного синдрома у пациентов с ревматологическими проявлениями должна носить персонализированный характер и определяться особенностями этого состояния у конкретного пациента – выраженностью висцеральной патологии (дыхательная и сердечная недостаточность, ХБП и др.), наличием признаков системной

Таблица 2. Наиболее частые варианты поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Проявления	ССД	РА	СКВ	СЗСТ	БШ	ДМ/ПМ	СВ
Дыхательные пути	-	++	+	+	++	-	+
Интерстициальные пневмонии	+++	++	+	++	++	+++	++
Плеврит	+	++	+++	+	+	-	+
Легочная гипертензия	+++	-	+	++	+	+	+
Диффузное альвеолярное повреждение	-	-	+	-	-	-	++

Примечание: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; БШ – болезнь Шегрена; ДМ – дерматомиозит; ПМ – полимиозит; СВ – системные васкулиты.

Рис. 9. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки Р. (63 года) с системной склеродермией (от 09.07.2020 г).



Комментарий: картина двусторонних интерстициальных изменений по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами в нижних долях обоих легких, больше справа.

воспалительной реакции, болей в суставах и мышцах, выраженной утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [28].

Пациентам с постковидным артритом требуется назначение НПВП, коротких курсов ГКС (преднизолон ≤ 10 мг/сут в течение 5–7 дней), а при наличии депрессивных расстройств – антидепрессантов и антиконвульсантов [29, 30].

С учетом обострения течения ИВРЗ в посковидном периоде необходимо возобновление иммуносупрессивной терапии при легком течении новой коронавирусной инфекции

через 1 нед после отрицательных мазков на SARS-CoV2, при среднем варианте течения – через 2–3 нед, а при тяжелом течении – через 4 нед.

Для пациентов с ревматоидным артритом, развившимся после новой коронавирусной инфекции, необходимо назначение базисной терапии в виде метотрексата (15–25 мг/нед), либо лефлуномида (20 мг/сут), либо сульфасалазина (2000 мг/сут). При средней и высокой активности заболевания, несмотря на прием синтетических базисных противоревматических средств, может быть начато применение генно-

Таблица 3. Основные дифференциально-диагностические признаки COVID-19 и интерстициального поражения легких на фоне иммуновоспалительных ревматических заболеваний

COVID-19	ИПЛ на фоне ИВРЗ
<ul style="list-style-type: none"> • Возникает внезапно. • Сопровождается поражением верхних дыхательных путей, лихорадкой, миалгией, возможны диарея, головная боль. • Высокий уровень СОЭ, СРБ, Д-димера. • Быстро (в течение нескольких дней) нарастает КТ-картина легочных изменений с обратной динамикой в течение нескольких месяцев. • Быстро (в течение нескольких дней) снижается сатурация O_2. • Характер поражения сосудов – тромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> • Возникает исподволь. • Возникает обычно на фоне других признаков ИВРЗ. • Лабораторные показатели повышаются при обострении или в дебюте (СКВ, СВ) заболевания, степень повышения ниже. Д-димер повышается на фоне АФС. • Прогрессирует медленно (годами). • КТ-картина прогрессирует медленно (годами) без обратной динамики. • Сатурация O_2 снижается постепенно. • Характер поражения сосудов – васкулит, фиброз сосудистой стенки

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ИПЛ – интерстициальное поражения легких; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; СКВ – системная красная волчанка; СВ – системные васкулиты; АФС – антифосфолипидный синдром; КТ – компьютерная томография.

Таблица 4. Механизмы действия, дозы, схемы введения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных средств при лечении пациентов с ревматоидным артритом, перенесших COVID-19

Препарат	Механизм действия	Форма выпуска	Схема введения	Начало приема или возобновление после выздоровления (дни)
Инфликсимаб (Ремикейд)	Химерное моноклональное антитело к ФНО-α	Флакон с лиофилизатом для приготовления раствора, 100 мг	Схема внутривенного введения: 0, 2 и 6-я недели, затем – каждые 8 нед (3 мг/кг массы тела)	Через 10–17 дней после выздоровления
Адалимумаб (Хумира)	Человеческое моноклональное антитело к ФНО-α	Предзаполненный шприц, 40 мг	Подкожно, 1 раз в 2 нед	Через 10–17 дней после выздоровления
Этанерцепт (Энбрел)	Растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора, соединенная с Fc-фрагментом IgG1 человека	Предзаполненный шприц, по 25 и 50 мг, также в варианте аутоинъектора (под названием «Майклик»)	Подкожно, 1 раз/нед (50 мг) или 2 раза/нед (25 мг)	Через 10–17 дней после выздоровления
Голимумаб (Симпони)	Человеческое моноклональное антитело к ФНО-α	Шприц-аутоинъектор, 50 мг	Подкожно, 1 раз/мес	Через 10–17 дней после выздоровления
Цертолизумаб пэгол (Симзия)	Гуманизированное моноклональное антитело к ФНО-α	Предзаполненный шприц, 200 мг	Схема инициации: 0, 2, 4-я недели по 400 мг, затем 1 раз в 2 нед (200 мг) или 1 раз в 4 нед (400 мг), подкожно	Через 10–17 дней после выздоровления
Абатацепт	Блокатор стимуляции Т-лимфоцитов	Предзаполненный шприц по 125 мг, флакон по 50мг/кг	1 раз/нед по 125 мг для подкожного введения, или внутривенно по 50 мг/кг на 0, 2, 4-й неделях, затем 1 раз в 4 нед	Через 10–17 дней после выздоровления
Тоцилизумаб	Гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые направлены против мембранной и растворимой форм ИЛ-6-рецепторов (sIL-6R и m sIL-6R)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл. Раствор для подкожного введения	Внутривенно капельно в дозе 4 или 8 мг/кг в течение как минимум 1 ч, 1 раз в 4 нед либо 162 мг подкожно 1 раз/нед	Через 10–17 дней после выздоровления
Сарилумаб	Человеческое моноклональное антитело против IgG1 к рецептору ИЛ-6	Раствор для подкожного введения	200 мг 1 раз в 2 нед для п/к введения	Через 10–17 дней после выздоровления
Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело. Специфически связанное с трансмембранным антигеном CD20	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл	Внутривенно капельно, 1000 мг, в 1-й и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии 400 мг/ч	Не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)

Таблица 4. Механизмы действия, дозы, схемы введения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных средств при лечении пациентов с ревматоидным артритом, перенесших COVID-19

Препарат	Механизм действия	Форма выпуска	Схема введения	Начало приема или возобновление после выздоровления [дни]
Тофацитиниб	Селективный ингибитор сигнальных путей через систему янус-киназа – белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции мДНК клеток-мишеней	Таблетки для приема внутрь	5 мг 2 раза в сутки	Через 10–17 дней после выздоровления
Барицитиниб	Ингибитор янус-киназы (JAK) белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции мДНК клеток-мишеней	Таблетки для приема внутрь	4 мг 1 раз/сут	Через 10–17 дней после выздоровления
Упадацитиниб	Селективный обратимый ингибитор JAK 1	Таблетки для приема внутрь	15 мг 1 раз/сут	Через 10–17 дней после выздоровления

Примечание: ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ – интерлейкин.

12

инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных средств (табл. 4). При наличии воспалительного полиартрита показано применение ГКС (преднизолон ≤ 10 мг/сут) или НПВП [31].

При сохраняющейся активности болезни показано назначение ГИБП – тоцилизумаба (внутривенно капельно в дозе 4 или 8 мг/кг 1 раз в 4 нед либо 162 мг п/к 1 раз в неделю через 10–17 дней после выздоровления) либо ритуксимаба (внутривенно капельно, 1000 мг, в 1-й и 15-й дни цикла, не ранее чем через 30 дней после выздоровления, с учетом клинической ситуации) [28].

Пациентам с впервые диагностированной СКВ следует назначать аминоинолиновые препараты в полной дозировке: гидроксихлорохин (200 мг 2 раза в сутки) или хлорохин (250 мг 2 раза/сут) в течение 10–14 дней, затем по 1 таблетке длительно, постоянно. У беременных с СКВ использование гидроксихлорохина (200 мг/сут) и хлорохина (250 мг/сут) следует продолжить. Терапия ГКС и иммуносупрессантами проводится в полной дозе с учетом активности и органного поражения. По показаниям

может быть начато применение белимумаба (табл. 5) [29].

Следует отметить, что терапия дексаметазоном в дозе 16–32 мг/сут, назначаемая в период лечения новой коронавирусной инфекции, может «смазывать» картину активности ИВРЗ. С учетом этой ситуации требуется обязательное назначение иммуносупрессивной терапии после выздоровления (с учетом представленных выше рекомендаций) и регулярное динамическое наблюдение за такими пациентами для коррекции лечения [32].

Пациентам с ранним ОА при болевом синдроме показано местное назначение НПВП в форме мазей или гелей (Вольтарен Эмульгель, гель Долобене, крем Долгит, гель Ибупрофен, гель Диклак и др.) или прием парацетамола в дозе до 3 г/сут. Особое место в схеме медикаментозного лечения коморбидных пациентов с ОА в условиях пандемии занимают симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA). С учетом особенностей патогенеза COVID-19 в этой группе лекарственных средств предпочтение следует отдавать парентеральным препаратам, не усиливающим протромбогенные свойства

Таблица 5. Схемы назначения иммуносупрессивной и биологической терапии пациентам с системной красной волчанкой в постковидном периоде

Препарат	Механизм действия	Схема применения	Начало приема или возобновление после выздоровления (дни)
Метилпреднизолон	Синтетический глюкокортикоид, обладающий противовоспалительным иммуносупрессивным эффектом	По 500–1000 мг внутривенно капельно № 3, повторные введения 1 раз/мес при люпус-нефрите в комбинации с циклофосфаном	Начать незамедлительно при высокой активности и прогрессировании органичных поражений
Преднизолон	Синтетический глюкокортикоид, обладающий противовоспалительным иммуносупрессивным эффектом	0,5–1 мг/кг при высокой активности, поддерживающая доза 5–10 мг/сут	Не прекращать в период заболевания, коррекция дозы с учетом активности заболевания
Гидроксихлорохин	Противовоспалительное, иммуносупрессивное действие	По 200 мг 2 раза/сут, 14 дней. Затем по 200 мг длительно, постоянно	Не прекращать в период COVID, продолжить применение
Хлорохин	Противовоспалительное, иммуносупрессивное действие	По 250 мг 2 раза/сут, 14 дней. Затем по 250 мг длительно, постоянно	Не прекращать в период COVID, продолжить применение
Азатиоприн	Иммуносупрессант	По 50 мг 1–2 раза/сут	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Микофенолата мофетил	Иммуносупрессант	По 500 мг 3 раза/сут	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Циклофосфамид	Алкилирующий иммуносупрессант	Внутривенно капельно по 600–1000 мг в комбинации и метилпреднизолоном в 1-й или 3-й дни введения либо перорально по 50 мг 2 раза/сут, 6 дней в неделю	Возобновить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)
Циклоспорин	Иммуносупрессант	3 мг/кг в 2 приема	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Белимумаб	Человеческое моноклональное антитело класса IgG, которое связывается с растворимым Bly5	Первые 3 инфузии по 10 мг/кг веса внутривенно капельно (0–14–28-й дни) и далее ежемесячно в течение не менее 6 мес	Продолжить
Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело. Специфически связанное с трансмембранным антигеном CD20	Внутривенно капельно, 1000 мг, в 1-й и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии 400 мг/ч	Начать терапию не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)

Таблица 6. Структурно-модифицирующие препараты, применяемые для лечения пациентов с остеоартритом, перенесших COVID-19

Препарат	Состав	Лекарственная форма	Доза, способ и длительность применения
Алфлутоп®	Биоактивный концентрат мелких морских рыб. Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитин сульфат, кератан сульфат), дерматан сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка	Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения, ампулы из темного стекла по 1 и 2 мл	При полиостеоартрите и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл в день, курс лечения составляет 20 инъекций (по 1 инъекции в день в течение 20 дней) или по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней). При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1–2 мл в каждый сустав с интервалом 3–4 дня. Всего на курс 5–6 инъекций в каждый сустав. Возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного методов введения. Курс лечения целесообразно повторить через 6 мес после консультации врача
Арта®	Хондроитин сульфат натрия 500 мг + глюкозамина гидрохлорид 500 мг	Таблетки	Внутрь по 1 таблетке 2 раза/сут, продолжительность курса лечения – 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
Арта® МСМ Форте*	Хондроитин сульфат 400 мг + глюкозамина гидрохлорид 500 мг + метилсульфанилметан 300 мг + гиалуронат натрия 10 мг	Таблетки	Внутрь, по 1 таблетке 2 раза/сут в течение 3 нед, затем по 1 таблетке 1 раз/сут, курс лечения не менее 3 мес
Артродарин®	Диациреин 50 мг	Капсулы	Внутрь, по 1 капсуле 2 раза/сут (утром и вечером), курс лечения 4–6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
ДОНА®	Глюкозамина сульфат (кристаллический)	Таблетки 750 мг	По 1 таблетке 2 раза/сут, продолжительность курса терапии 2 мес, повторные курсы можно повторять с интервалом 2 мес
		Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1500 мг	По 1 саше 1 раз/сут, за 20 мин до еды, курс 2 мес. Перед применением содержимое пакетика растворить в 200 мл воды. Повторные курсы можно повторять с интервалом 2 мес
		Раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл	Внутримышечно по 1 ампуле (400 мг) 3 раза/нед в течение 4–6 нед. Перед применением содержимое 1 ампулы (2 мл) развести прилагаемым растворителем (1 мл) в одном шприце
Мукосат®	Хондроитина сульфат	Раствор для внутримышечного введения, 100 мг/мл; ампулы по 1 мл	Внутримышечно, по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения – 25–30 инъекций, повторные курсы каждые 6 мес
		Таблетки 250 мг	Внутрь по 1 таблетке 3 раза/сут, продолжительность курса лечения – 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес

Таблица 6. Структурно-модифицирующие препараты, применяемые для лечения пациентов с остеоартритом, перенесших COVID-19

Препарат	Состав	Лекарственная форма	Доза, способ и длительность применения
Пиаскледин®	Неомыляемые соединения масла соевых бобов 200 мг, масла авокадо 100 мг	Капсулы	Внутрь по 1 капсуле/сут, предпочтительно утром во время еды, запивая 250 мл воды. Курс лечения – 6 мес, повторные курсы – каждые 6 мес
Румалон®	Гликозаминогликан-пептидный комплекс	Раствор для внутримышечного введения; ампулы из светозащитного стекла темного цвета с белым кольцом излома, по 1 или 2 мл	Препарат вводят глубоко внутримышечно: в первый день – 0,3 мл, во второй день – 0,5 мл и далее 3 раза в неделю по 1 мл в течение 5–6 нед. Повторный курс лечения – после консультации врача по той же схеме
Структум®	Хондроитина сульфат	Капсулы 500 мг	По 1 капсуле 2 раза/сут, продолжительность курса терапии – 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
Сустагарт® артро	Глюкозамина сульфат	Раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл; ампулы 2 мл (А) в комплекте с растворителем (Б)	Непосредственно перед введением смешивают содержимое ампулы А и Б и вводят внутримышечно 3 раза/нед в течение 4–6 нед
	Глюкозамина сульфат + натрия хлорид	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1884 мг	По 1 пакету/сут, предварительно растворив содержимое в стакане воды. Курс лечения 6–12 нед

крови. У больных с воспалительным фенотипом ОА, развившегося после новой коронавирусной инфекции, препаратом выбора может служить Алфлутоп, который характеризуется ранним анальгетическим эффектом (на второй неделе терапии), нарастающим эффектом в течение 3 мес по окончании курсового лечения и длительным периодом последствия – до 4–6 мес. Важным практическим преимуществом Алфлутопа следует считать отсутствие влияния на параметры гемокоагуляции и снижение потребности в НПВП, вследствие чего уменьшается риск тромботических осложнений, характерных для лонг-ковида. Короткий курс введения Алфлутопа (10 внутримышечных инъекций по 2,0 мл через день) способствует удобству его применения и повышению приверженности к терапии пациентов с ОА [4].

Применение SYSADOA может быть продолжено в период заболевания COVID-19 и в постковидном периоде (табл. 6) [33].

В настоящее время отсутствуют данные об эффективности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у пациентов с ранним ОА, развившимся после новой коронавирусной инфекции.

При выраженном болевом синдроме и наличии реактивного синовита показано стартовое назначение НПВП (диклофенак 100 мг/сут, ацеклофенак 100–200 мг/сут, кетопрофен 100 мг 2 раза/сут, напроксен 275 мг 2–3 раза/сут, нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 7,5–15 мг/сут, целекоксиб 200 мг/сут, эторикоксиб 60 мг/сут) с учетом гастроинтестинальных и кардиоваскулярных рисков.

Среди местных НПВП в качестве эффективной альтернативы системным формам обезболивающих средств, которая позволяет снизить лекарственную нагрузку или полностью отказаться от НПВП системного действия, может рассматриваться препарат Вольтарен Эмульгель (1 и 2% диклофенака

диэтиламина) [39, 40]. При низком уровне системной абсорбции (меньше 6%) применение препарата Вольтарен Эмульгель позволяет достигать высоких терапевтических концентраций активного компонента в очаге воспаления, уменьшать интенсивность боли на срок до 12 ч после однократного применения и ускорять восстановительные процессы в тканях [41–44].

Таким образом, в настоящее время существуют значимые особенности течения лонг-ковида у пациентов ревматологического профиля, характеризующиеся формированием НДА, связанного с развитием ПВА, который, однако, может высту-

пать дебютом системных аутоиммунных заболеваний. Следовательно, пациенты с постковидным НДА должны быть направлены на консультацию к ревматологу с целью расширения дифференциально-диагностического поиска для постановки критериального диагноза и назначения патогенетической терапии. У пациентов с уже существующими ревматологическими заболеваниями в период лонг-ковида нередко наблюдается обострение их течения, требующее коррекции терапии и интенсификации лечения с применением высокодозных схем ГКС, цитостатиков и ГИБП.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. с соавт. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020; 2: 27–38. [Sayganov S.A., Mazurov V.I., Bakulin I.G. et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 2020; 2: 27–38 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov202012227-38>.
2. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Бакулин И.Г. с соавт. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. РМЖ. 2020; 11: 4–8. [Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Bakulin I.G. et al. Patterns of COVID-19 infection course and factors of adverse prognosis in patients with immune-mediated inflammatory disease. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2020; 11: 4–8 (In Russ.)].
3. Ткаченко О.Ю., Первакова М.Ю., Лапин С.В. с соавт. Прогностическая роль исследования цитокинов при COVID-19 ассоциированной пневмонии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021; 1: 59–69. [Tkachenko O.Yu., Pervakova M.Yu., Lapin S.V. et al. Prognostic value of cytokines in COVID-19 associated pneumonia. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 2021; 1: 59–69 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov61610>.
4. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2021; 21: 40–46. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Sarantseva L.Ye. Rational pharmacotherapy of comorbid patients with musculoskeletal system diseases in the conditions of COVID-19 pandemic. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2021; 21: 40–46 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-21-40-46>.
5. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е., Трофимов Е.А. Особенности ведения и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2021; 36: 28–33. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Sarantseva L.Ye., Trofimov Ye.A. Features of management and vaccination of comorbid patients with rheumatic diseases in a pandemic of a new coronavirus infection. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2021; 36: 28–33 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-36-28-33>.
6. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. с соавт. Влияние новой коронавирусной инфекции на клиническое течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021; 2: 39–47.

- [Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Sarantseva L.Ye. et al. Impact of a new coronavirus infection on the clinical course of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* = Bulletin of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 2021; 2: 39–47 (In Russ.)). <https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov72269>.
7. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102597. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>.
 8. Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(4): 102792. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>.
 9. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. с соавт. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 3: 255–262. [Karateev A.E., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. et al. «Post-COVID syndrome»: the focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2021; 3: 255–262 (In Russ.)). <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2021-255-262>.
 10. Parisi S., Borrelli R., Bianchi S., Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(11): e655–e657. [https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30348-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30348-9).
 11. Gasparotto M., Framba V., Piovello C. et al. PostCOVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(8): 3357–62. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05550-1>.
 12. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 1: 5–30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2021; 1: 5–30 (In Russ.)). <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2021-5-30>.
 13. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 20: 1–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>. Online ahead of print.
 14. Weatherhead J.E., Clark E., Vogel T.P. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020; 130(12): 6194–97. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI145301>.
 15. Hyrich K.L., Machado P.M. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(2): 71–72. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-00562-2>.
 16. Mohabbat A.B., Mohabbat N.M.L., Wight E.C. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020; 4(6): 764–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002>.
 17. Komaroff A.L., Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7: 606824. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.606824>.
 18. Ciaffai J., Meliconi R., Ruscitti P. et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020; 4: 65. <https://dx.doi.org/10.1186/s41927-020-00165-0>.
 19. Ramani S.L., Samet J., Franz C.K. et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol*. 2021; 50(9): 1763–73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00256-021-03734-7>.
 20. Marks M., Marks J.L. Viral arthritis. *Clin Med*. 2016; 16(2): 129–34. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-129>.
 21. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(8): 465–70. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>.
 22. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 20: 1–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>. Online ahead of print.
 23. Jacobs L., Paleoudis E., Bari D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243882. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243882>.
 24. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(7): 859–66. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>.
 25. Liu M., Gao Y., Zhang Y. et al. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81(3): e93–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.065>.
 26. Peach E., Rutter M., Lanyon P. et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology*. 2021; 60(4): 1902–9. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa855>.

27. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020; annrheumdis-2020-218946. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218946>. Online ahead of print.
28. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. с соавт. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Доступ: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya> (дата обращения – 11.01.2022). [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. A project of recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
29. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E. et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun*. 2020; 111: 102468. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102468>.
30. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395(10223): 473–75. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
31. Roongta R., Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin Rheum*. 2020; 39(11): 3237–44. <https://dx.doi.org/10.1016/10.1007/s10067-020-05358-z>.
32. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693–704. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
33. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание, переработанное и дополненное. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-ното. 2021; 696 с. [Clinical rheumatology. Guide for doctors. 3rd edition, revised and enlarged. Ed. by Mazurov V.I. Moscow: E-noto. 2021; 696 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-906023-26-1.
34. Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология*. 2018; 4: 401–404. [Belov B.S. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 4: 401–404 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-401-404>.
35. Schulze-Koops H., Specker C., Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: Considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open*. 2021; 7(1): e001553. <https://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001553>.
36. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.A. et al. American College of Rheumatology guidance for COVID 19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases – version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(7): 1093–107. <https://dx.doi.org/10.1002/art.41734>.
37. О вакцинации против COVID-19 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Доступ: <https://rheumatolog.su/news/o-vakcinacii-protiv-soVID-19-pri-immunovospalitelnyh-revmaticheskikh-zabolevaniyah> (дата обращения – 11.01.2022). [About vaccination against COVID-19 in immunoinflammatory rheumatic diseases. URL: <https://rheumatolog.su/news/o-vakcinacii-protiv-soVID-19-pri-immunovospalitelnyh-revmaticheskikh-zabolevaniyah> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
38. Demeco A., Marotta N., Barletta M. et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: A literature review. *J Int Med Res*. 2020; 48(8): 300060520948382. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060520948382>.
39. Zacher J., Burger K.J., Farber L. et al. Topical diclofenac emulgel versus oral ibuprofen in the treatment of active osteoarthritis of the finger joints (Heberden's and/or Bouchard's nodes): A double-blind, controlled, randomized study. *Postgraduate Medicine*. 2011; 123(5): 1–7.
40. Цурко В.В., Громова М.А. Оценка эффективности терапии у больных остеоартритом мелких суставов кистей топическим препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%). *Терапевтический архив*. 2021; 5: 599–604. [Tsurko V.V., Gromova M.A. Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% [diclofenac diethylamine 2%]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021; 5: 599–604 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200846>.
41. Sioufi A., Pommier F., Boschet F. et al. Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac emulgel. *Biopharm Drug Dispos*. 1994; 15(6): 441–49. <https://dx.doi.org/10.1002/bdd.2510150602>.

42. Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(9): 1623–34. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1352497>.
43. Predel H.G., Hamelsky S., Gold M., Giannetti B. Efficacy and safety of diclophenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Sep; 44(9): 1629–36. <https://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e318257ed41>.
44. Predel H.G., Giannetti B., Pabst H. et al. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoscelet Disord.* 2013; 14: 250. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-250>.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ² И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА³**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ⁴



**ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ⁵



**90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ⁶



БИОТЕХНОС

ALFLUTOP.RU

ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, к. 6,
тел. +7 (495) 150-24-71.

1. Согласно данным базы ООО «Айкьювиа Солоушнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация EphMRA). 2. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. *Consilium medicum*. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Светлова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматология. 4. В фармакотерапевтической группе «репарации стимулятор природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп ПМ⁰12210/01. 5. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. *Фармакология и фармакотерапия*. 2022; №2. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПН⁰12210/01 grls.rosminzdrav.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

РЕКЛАМА