

## РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Обзор

Кравцова О.Н.<sup>1,\*</sup>, Кравцов И.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0001-8114-7159;

<sup>2</sup>ORCID : 0009-0003-7150-6885;

<sup>1,2</sup> Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (kravcova-olesya[at]mail.ru)

### Аннотация

Данная работа представляет собой литературный обзор, систематизирующий текущие знания о связи между инфекцией Covid-19 и развитием реактивных артритов. Обзор содержит анализ результатов многочисленных исследований и клинических случаев, а также медицинские характеристики данного состояния, молекулярные механизмы его возникновения и методы диагностики. Ведь кроме явных симптомов, возникающих в ходе инфекционного процесса, нельзя упускать из вида коморбидный фон пациентов, проявляющийся в течение продолжительного времени после выздоровления. Существующие данные литературных источников не дают нам полной картины роли коронавируса и развития реактивного артрита. Подчеркивается важность дальнейших исследований для понимания этой проблемы.

**Ключевые слова:** Covid-19, SARS-CoV-2, коронавирус, медиаторы воспаления, реактивный артрит, сустав.

## REACTIVE ARTHRITIS AFTER CORONAVIRUS INFECTION

Review article

Кравцова О.Н.<sup>1,\*</sup>, Кравцов И.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ORCID : 0000-0001-8114-7159;

<sup>2</sup>ORCID : 0009-0003-7150-6885;

<sup>1,2</sup> Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

\* Corresponding author (kravcova-olesya[at]mail.ru)

### Abstract

This paper is a literature review that systematizes current knowledge about the relationship between COVID-19 infection and the development of reactive arthritis. The review contains an analysis of the results of numerous studies and clinical cases, as well as medical characteristics of this condition, molecular mechanisms of its occurrence and diagnostic methods. After all, in addition to the obvious symptoms that arise during the infectious process, one cannot lose sight of the comorbid background of patients, which manifests itself for a long time after recovery. The existing data from literary sources do not give us a complete picture of the role of coronavirus and the development of reactive arthritis. The importance of further research to understand this problem is emphasized.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, inflammatory mediators, reactive arthritis, joint.

### Введение

COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2, представляет собой несомненную угрозу для здоровья человека. Одной из выявленных сфер интереса исследователей являются реактивные артриты (РеА), которые могут возникнуть и после пневмонии, являющейся потенциальным осложнением COVID-19. Реактивные артриты представляют группу воспалительных состояний, которые часто развиваются в ответ на инфекцию в других частях организма. В свете глобальной эпидемии, вопрос о воздействии инфекции на суставы и соединительные ткани становится предметом нарастающего интереса. Несмотря на обширные исследования COVID-19, связь между этим вирусом и реактивными артритами остается относительно малоизученной темой. Целью обзора является обобщение имеющихся данных исследований, рассматривая возможность развития реактивных артритов после перенесенной коронавирусной инфекции. Литературный обзор раскрывает текущее состояние знаний в этой области, подчеркивает необходимость дополнительных исследований для более глубокого понимания долгосрочных последствий коронавируса на опорно-двигательную систему. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Web of Science, eLIBRARY. Мы отобрали опубликованные статьи на русском, английском языках. Для выявления соответствующих исследований использовались ключевые слова: реактивный артрит, постковидные осложнения, инфекция COVID-19/SARS-CoV-2.

### Результаты

Постковидный синдром (ПКС) часто сопровождается поражением суставов, проявляясь воспалением и болевыми ощущениями, которые продолжаются многие недели и, при отсутствии соответствующего лечения, часто превращаются в хронические нарушения. При этом неприятные ощущения могут возникнуть как у людей в возрасте 20 лет, так и у тех, кому уже 40 лет, что усложняет их дифференциацию от признаков других заболеваний. Процесс распознавания реактивного артрита, методы его лечения и последующего восстановления рассматриваются врачом-ревматологом. Коронавирус, передающийся воздушно-капельным путем, в первую очередь атакует верхние и нижние

дыхательные пути, проникая в клетки слизистой оболочки легких. Однако его воздействие на организм не ограничивается лишь респираторной системой. Вирус SARS-CoV-2 способен поражать различные органы и системы, что вносит элементы неопределенности в характер его проявлений [1], [5], [7], [12]. Интерес к воздействию COVID-19 на суставы становится особенно актуальным, так как существует растущее количество данных, указывающих на возможную связь между коронавирусной инфекцией (КВИ) и развитием реактивных артритов. Понимание этой связи необходимо для анализа молекулярных и иммунологических механизмов воздействия вируса на организм и возможного перехода к хроническим состояниям, таким как реактивные артриты.

В большинстве случаев ПКС проявляется через 3–30 дней после перенесенной коронавирусной инфекции. Инфицированные клетки высвобождают сигнальные молекулы, привлекающие фагоциты и Т-клетки, чтобы атаковать вирус. Интерлейкины становятся ключевыми провоспалительными цитокинами, играющими роль в патогенезе и, при избыточном выделении, могут привести к острому цитокиновому шторму. Поскольку вирус может повысить уровень образования провоспалительных медиаторов, влияющих на суставы, вызывая воспаление и, в некоторых случаях, становясь катализатором для развития реактивных артритов. Существует гипотеза о взаимодействии вирусных эпитопов SARS-CoV-2 и синовиальной оболочки, вступающих в молекулярную мимикрию, вызывая локальное воспаление. Кроме этого, некоторые теории полагают, что в процессе участвуют циркулирующие иммунные комплексы, либо вирус размещается непосредственно в суставной ткани. Молекулярная мимикрия вызывает гуморальную и клеточную аутореактивность у хозяина. Первичная инфекция SARS-CoV-2 вызывает системное воспаление, которое может повлиять на опорно-двигательный аппарат и привести к прямой вирусной инфекции [3], [7], [11], [13].

Суставной синдром, возникающий в результате заражения COVID-19, проявляется преимущественным поражением нижних конечностей: коленные суставы, голеностопные, тазобедренные суставы и в остальных случаях могут поражаться суставы кистей и стоп, лучезапястные, локтевые, плечевые [7], [10], [13], [14]. Зачастую полиартрит с вовлечением суставов кисти, характерный для вирус-ассоциированных артритов, имеет аналогичную структуру с ревматоидным артритом [5]. Когда вирусы попадают в суставы, возникают болезненные ощущения в области соединения плечевых и тазобедренных костей, а также ощущение «панциря» в области спины и грудной клетки. Поражение может проявляться воспалением в месте прикрепления сухожилия, связки, суставной капсулы — энзезитом, либо воспалением пальцев — дактилитом. Чаще преобладает полиартрикулярное, немного реже — моноартрикулярное и еще меньше — олигоартрикулярное поражение суставов: уязвленное место отекает, краснеет, вызывает болезненность при надавливании. Возможны и внеуставные проявления в виде конъюнктивита, увеита, узловой эритемы, язвенных повреждений слизистых оболочек, вовлечение клапанного аппарата сердца и др. [4], [6], [9], [12].

Лабораторная диагностика РeА после коронавирусной инфекции играет ключевую роль в выявлении и подтверждении данного состояния. Повышенный уровень лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ) в общем анализе крови свидетельствует о наличии воспаления в организме, что в сочетании с клиническими симптомами может подтвердить наличие реактивного артрита [5], [7], [10], [13]. Определение уровня мочевой кислоты и щелочной фосфатазы полезно для исключения других форм артрита, таких как подагра. Исследование синовиальной жидкости из пораженного сустава помогает исключить другие инфекционные причины артрита и оценить степень воспаления. Анализ на антинуклеарные антитела (АНА) и ревматоидный фактор проводится для выявления возможных системных аутоиммунных процессов [5], [10], [11], [13]. Тесты на маркеры воспаления, такие как интерлейкин-6 (IL-6) или интерлейкин-17 (IL-17), предоставляют информацию о степени активности воспаления. По некоторым данным от 30% до 50% пациентов с реактивным артритом имеют положительный HLA-B27 и заболевание встречается в 5 раз чаще у таких лиц по сравнению с общей популяцией [5], [8], [10], [14]. Важно провести тесты на антитела к вирусу SARS-CoV-2, чтобы установить связь между реактивным артритом и предшествующей инфекцией COVID-19.

Инструментальная диагностика также актуальна для выявления патологии в суставах и окружающих тканях. Рентгенография выявляет признаки воспаления и дегенерации в суставах (эррозии, деструкция хряща и образование костных наростов). Ультразвуковое исследование суставов обеспечивает визуальное представление о состоянии синовиальных оболочек, наличии воспаления, отека и других изменений. Магнитно-резонансная томография дает подробное изображение структур суставов, синовиальных оболочек, хрящей и мягких тканей [7], [10]. Сцинтиграфия используется для оценки кровотока в суставах и обнаружения очагов воспаления, а также помогает в выявлении ранних изменений, невидимых на рентгенографии. Томография с однофотонной эмиссией (SPECT) обеспечивает трехмерное изображение костной активности и используется для выявления областей воспаления в суставах. Эндоскопическое исследование суставов — артроскопия позволяет прямо визуализировать состояние суставных структур, взятие образцов синовиальной жидкости для анализа и, при необходимости, проведение мелких хирургических вмешательств [13]. Комбинация методов инструментальной диагностики позволяет более полно оценить степень вовлеченности суставов, определить стадию заболевания и разработать наилучший подход к лечению РeА.

### **Заключение**

Клинические и лабораторные проявления артрита, развивающегося после инфицирования SARS-CoV-2, аналогичны реактивному артриту, вызванному другими патогенами. COVID-19 способен быть инициатором развития РeА даже у пациентов без антител к ревматоидным заболеваниям. Остаются предметом исследований механизмы, с помощью которых коронавирус может вызывать артрит, и эпидемиологические данные не позволяют однозначно установить причинно-следственную связь. Существующая в настоящее время клиническая информация ограничена и нет её убедительных доказательств. Настоящий обзор указывает на необходимость появления свидетельств высокого уровня для полного объяснения связи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием воспалительного артрита, которые могли бы способствовать раннему выявлению и адекватному лечению РeА.

## Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

## Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

## Список литературы / References

1. Ochani R. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin et al. // Infez Med. — 2021. — № 29 (1). — P. 20–36.
2. Grainger R. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. / R. Grainger, P.M. Machado, P.C. Robinson // Best Pract Res Clin Rheumatol. — 2021. — № 35 (1). — P. 101657. — DOI: 10.1016/j.berh.2020.101657
3. Насонов Е.Л. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. / Е.Л. Насонов, Б.С. Белов, А.М. Лила и др. // Научно-практическая ревматология. — 2021. — № 59 (6). — С. 666–675. — DOI: 10.47360/1995-4484-2021-666-675
4. Schett G. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. / G. Schett, B. Manger, D. Simon et al. // Nat Rev Rheumatol. — 2020. — № 16 (8). — P. 465–470. — DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z.
5. Kocyigit B.F. Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. / B.F. Kocyigit, A. Akyol // Rheumatol Int. — 2021. — № 41 (11). — P. 2031–2039. — DOI: 10.1007/s00296-021-04998-x
6. Ahmed S. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. / S. Ahmed, A.Y. Gasparyan, O. Zimba // Rheumatol Int. — 2021. — № 41 (2). — P. 243–256. — DOI: 10.1007/s00296-020-04764-5
7. Pal A. Does post-COVID reactive arthritis exist? Experience of a tertiary care centre with a review of the literature. / A. Pal, R. Roongta, S. Mondal et al. // Reumatol Clin (Engl Ed). — 2023. — № 19 (2). — P. 67–73. — DOI: 10.1016/j.reuma.2022.03.005
8. Anka A.U. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. / A.U. Anka, M.I. Tahir, S.D. Abubakar et al. // Scand J Immunol. — 2021. — № 93 (4). — P. 12998. — DOI: 10.1111/sji.12998
9. Кравцова О.Н. Многоликий коронавирус. / О.Н. Кравцова, Г.Г. Багирова // Врач. — 2021. — № 32 (5). — С. 5–11. — DOI: 10.29296/25877305-2021-05-01
10. Migliorini F. Reactive arthritis following COVID-19 current evidence, diagnosis, and management strategies. / F. Migliorini, A. Bell, R. Vaishya et al. // J Orthop Surg Res. — 2023. — № 18 (1). — P. 205. — DOI: 10.1186/s13018-023-03656-6
11. Ahmed S. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. / S. Ahmed, O. Zimba, A.Y. Gasparyan // Clin Rheumatol. — 2021. — № 40 (7). — P. 2611–2619. — DOI: 10.1007/s10067-021-05691-x
12. Ramos-Casals M. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, X. Mariette // Nat Rev Rheumatol. — 2021. — № 17 (6). — P. 315–332. — DOI: 10.1038/s41584-021-00608-z
13. Farisogullari B. COVID-19-associated arthritis: an emerging new entity? / B. Farisogullari, A.S. Pinto, P.M. Machado // RMD Open. — 2022. — № 8. — P. e002026. — DOI: 10.1136/rmopen-2021-002026
14. Chaudhry Z.S. The development of inflammatory arthritis following SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature / Z.S. Chaudhry, N. Nellessen, C. Reis et al. // Fam Pract. — 2022. — № 39 (6). — P. 1116–1134. — DOI: 10.1093/fampra/cmac029.

## Список литературы на английском языке / References in English

1. Ochani R. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin et al. // Infez Med. — 2021. — № 29 (1). — P. 20–36.
2. Grainger R. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. / R. Grainger, P.M. Machado, P.C. Robinson // Best Pract Res Clin Rheumatol. — 2021. — № 35 (1). — P. 101657. — DOI: 10.1016/j.berh.2020.101657
3. Nasonov E.L. Techenie i isxody' COVID-19 u pacientov s immunovospalitel'ny'mi revmaticheskimi zabolevaniyami: predvaritel'ny'e dannye registra NIIR/APP-COVID-19 i obzor literatury' [The course and outcomes of COVID-19 in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: preliminary data from the NIIR/APR-COVID-19 registry and a literature review]. / E.L. Nasonov, B.S. Belov, A.M. Lila et al. // Scientific and Practical Rheumatology. — 2021. — № 59 (6). — P. 666–675. — DOI: 10.47360/1995-4484-2021-666-675 [in Russian]
4. Schett G. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. / G. Schett, B. Manger, D. Simon et al. // Nat Rev Rheumatol. — 2020. — № 16 (8). — P. 465–470. — DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z.
5. Kocyigit B.F. Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. / B.F. Kocyigit, A. Akyol // Rheumatol Int. — 2021. — № 41 (11). — P. 2031–2039. — DOI: 10.1007/s00296-021-04998-x

6. Ahmed S. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. / S. Ahmed, A.Y. Gasparyan, O. Zimba // *Rheumatol Int.* — 2021. — № 41 (2). — P. 243–256. — DOI: 10.1007/s00296-020-04764-5
7. Pal A. Does post-COVID reactive arthritis exist? Experience of a tertiary care centre with a review of the literature. / A. Pal, R. Roongta, S. Mondal et al. // *Reumatol Clin (Engl Ed.)*. — 2023. — № 19 (2). — P. 67–73. — DOI: 10.1016/j.reumae.2022.03.005
8. Anka A.U. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. / A.U. Anka, M.I. Tahir, S.D. Abubakar et al. // *Scand J Immunol.* — 2021. — № 93 (4). — P. 12998. — DOI: 10.1111/sji.12998
9. Kravczova O.N. Mnogolikij koronavirus [Multifaceted coronavirus]. / O.N. Kravczova, G.G. Bagirova // *Doctor.* — 2021. — № 32 (5). — P. 5–11. — DOI: 10.29296/25877305-2021-05-01 [in Russian]
10. Migliorini F. Reactive arthritis following COVID-19 current evidence, diagnosis, and management strategies. / F. Migliorini, A. Bell, R. Vaishya et al. // *J Orthop Surg Res.* — 2023. — № 18 (1). — P. 205. — DOI: 10.1186/s13018-023-03651-6
11. Ahmed S. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. / S. Ahmed, O. Zimba, A.Y. Gasparyan // *Clin Rheumatol.* — 2021. — № 40 (7). — P. 2611–2619. — DOI: 10.1007/s10067-021-05691-x
12. Ramos-Casals M. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, X. Mariette // *Nat Rev Rheumatol.* — 2021. — № 17 (6). — P. 315–332. — DOI: 10.1038/s41584-021-00608-z
13. Farisogullari B. COVID-19-associated arthritis: an emerging new entity? / B. Farisogullari, A.S. Pinto, P.M. Machado // *RMD Open.* — 2022. — № 8. — P. e002026. — DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002026
14. Chaudhry Z.S. The development of inflammatory arthritis following SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature / Z.S. Chaudhry, N. Nellessen, C. Reis et al. // *Fam Pract.* — 2022. — № 39 (6). — P. 1116–1134. — DOI: 10.1093/fampra/cmac029.