

УДК 616.98:578.834COVID-19:616.72-002-07-085

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА¹, В. О. ФЕДОРОВ¹, М. О. ОЛІЙНИК¹, Ю. К. СІКАЛО¹, Н. В. ЄРАХТОРІНА², Т. І. ХОВРАТ²¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна²КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Харків, Україна/

Клінічний випадок ураження опорно-рухового апарату у хворої на COVID-19

Резюме

Пандемія тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) істотно змінила життя у всьому світі. При SARS-CoV-2, як і при інших респіраторних інфекціях, можуть розвинути симптоми з боку скелетно-м'язової системи. Загалом вірусні інфекції можуть викликати артрит, але спектр симптомів може бути достатньо широким: від артралгії до хронічного артриту. Що стосується коронавірусів, то вони зазвичай викликають не клінічний артрит, а частіше артралгію і міалгію. Однак під час перебігу COVID-19 може розвинути синдром дисрегуляції і системної гіперактивності імунної системи, що описується як цитокиновий шторм, або гіперзапальний синдром. У результаті коагуляція і запалення можуть істотно вплинути на прогресування захворювання та, можливо, призвести до ураження кістково-м'язової системи.

Мета. Для підвищення обізнаності ревматологів та лікарів загальної практики пропонуємо опис клінічного випадку розвитку ураження опорно-рухового апарату у хворої на COVID-19 та успішного лікування цієї пацієнтки.

Матеріали і методи. У статті представлений клінічний випадок хворої 3., у якої на тлі коронавірусної інфекції було діагностовано ураження суглобів. Пацієнтку було госпіталізовано до ревматологічного відділення КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків.

Результати. Хворій проведено повний спектр діагностичних досліджень та призначено системну терапію глюкокортикоїдами, підтримувальну, а також антибактеріальну терапію. На тлі терапії відмічено зменшення проявів хвороби. Подальше спостереження після закінчення лікування свідчило про поліпшення стану хворої.

Висновки. У статті представлений власний досвід лікування та ведення пацієнтки з ураженням опорно-рухового апарату на фоні коронавірусної інфекції. Наведено дані щодо клінічних випадків, які супроводжувались ураженням суглобів на фоні COVID-19 або виникали через деякий час після перенесеної вірусної інфекції. Розглянуто важливі практичні клінічні питання щодо діагностики та ведення хворої з нетиповими проявами хвороби.

Ключові слова: COVID-19, коронавірус, реактивний артрит

Пандемія тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) істотно змінила життя у всьому світі. SARS-CoV-2 – це третій зоонозний коронавірус, який подолав видовий бар'єр, заражає людей і передається від людини до людини [1]. Тоді як два інших зоонозних коронавіруси, SARS-CoV і коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), можуть стримуватися на регіональному рівні, SARS-CoV-2 призвів до глобальної пандемії, відомої як коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) [2].

Симптоми з боку скелетно-м'язової системи можуть розвинути при SARS-CoV-2 як і при інших респіраторних інфекціях. Загалом вірусні інфекції можуть викликати артрит, але спектр симптомів може бути достатньо широким: від артралгії до хронічного артриту [3]. Хронічний артрит може бути викликаний гепатитом С і декількома ендемічними альфавірусами (такими як віруси *Chikungunya*, *Ross River*, *Barmah Forest*, *Sindbis*, *O'nyong-nyong* і *Mayaro*); артрит, що виникає на тлі парвовірусу B19, вірусу краснухи або гепатиту В, характеризується самовільним розрішенням [3]. Коронавіруси ж зазвичай викликають не клінічний артрит, а частіше артралгію і міалгію [4–6]. Біль у суглобах і м'язах при ендемічних коронавірусах досить рідкісний (зустрі-

чається в <10 % випадків), тоді як при COVID-19 артралгія відзначається у 15 % випадків, а біль у м'язах зустрічається ще частіше – у 44 % випадків. Однак скелетно-м'язові симптоми, схоже, не пов'язані з тяжкістю перебігу COVID-19 [6]. Крім того, слід враховувати, що наявні дані про поширеність симптомів з боку кістково-м'язової системи зібрані у хворих на тлі застосування високих доз глюкокортикоїдів, що призначаються пацієнтам з COVID-19 та, ймовірно, послаблюють скелетно-м'язові прояви хвороби [7]. В цілому COVID-19 проявляється або ускладнюється легкими або помірними кістково-м'язовими симптомами, які не відрізняються від симптомів, пов'язаних з іншими респіраторними вірусами, такими як інфекція грипу.

Однак під час перебігу COVID-19 може розвинути синдром дисрегуляції і системної гіперактивності імунної системи, що описується як цитокиновий шторм, або гіперзапальний синдром [8]. У результаті, коагуляція і запалення можуть істотно вплинути на прогресування захворювання та, можливо, призвести до ураження кістково-м'язової системи. Є дані, що вірусний артрит викликається декількома механізмами, обумовленими прямою інвазією вірусів та утворенням у відповідь на антигенні компоненти вірусів імунних комплексів. Ці імунні комплекси можуть переважно відкла-

датися в суглобах, що призводить до артралгії і артриту. В літературі вже є описи випадків ураження опорно-рухового апарату у пацієнтів, як під час перебігу COVID-19, так і після перенесеної хвороби. Ці випадки характеризувались розвитком реактивного артриту, псоріатичного артриту та загостренням мікрокристалічних артритів на тлі захворювання [9–12]. Крім того, є дані про те, що COVID-19 може бути тригером розвитку ревматоїдного артриту, але вони потребують додаткового вивчення [13].

Можливість участі коронавірусу в розвитку автоімунної патології підтверджена публікаціями в зарубіжній пресі. Так, у травні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала наукову інформацію, що підтверджує зв'язок між мультисистемним запальним синдромом і SARS-CoV-2 [14], а в журналі «The Lancet» описано 20 випадків захворювання дітей із тяжким перебігом COVID-19 і одночасно з хворобою Kawasaki. Треба зазначити, що кількість випадків цього захворювання за п'ять місяців 2020 року була еквівалентною 3-річній статистиці [15]. Можливість розвитку автоімунного захворювання на тлі COVID-19 підтвердив департамент охорони здоров'я Нью-Йорка, який опублікував медичне попередження з описом випадків мультисистемного запального синдрому з ознаками хвороби Крона [16].

У цьому випадку ми повідомляємо про ураження опорно-рухового апарату, пов'язане з інфекцією COVID-19.

Клінічний випадок

Хвора 3., 36 років, перебувала в задовільному стані до середини вересня 2020 року, коли через 1 тиждень після одноразового підвищення температури до 38 °С та діареї з'явилися постійний біль, набряклість, почервоніння, обмеження обсягу рухів у дрібних суглобах кистей, ліктьовому, плечовому суглобах (більше зліва), кульшових, колінних, гомілковостопних суглобах, дрібних суглобах стоп та скронево-нижньощелепному суглобі справа. Через кілька днів приєднався біль у попереково-крижовому відділі хребта. Пацієнтка також скаржилася на ранкову скутість у суглобах, яка тривала до однієї години. Амбулаторно приймала нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), однак без ефекту, в зв'язку з чим через 2 тижні була направлена у ревматологічне відділення КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» з вищеперерахованими скаргами. Перед госпіталізацією було проведено дослідження на SARS-CoV-2 IgM, однак аналізи виявилися негативними. Під час госпіталізації було відмічено обмежену активність, спричинену больовим синдромом у суглобах, відзначалися



Рис. 1. Стан гомілковостопних суглобів хворої під час госпіталізації

набряк дистальних та проксимальних міжфалангових суглобів II, III пальців кистей, променевозап'ясткових суглобів, лівого колінного суглоба та гомілкових суглобів (рис. 1, 2), болючість при їх пальпації, значне обмеження рухів у цих суглобах.

Дані лабораторних досліджень хворої 3. наведено у таблиці 1.

При проведенні рентгенологічного дослідження органів грудної клітки, крижово-клубових зчленувань, колінних, гомілковостопних суглобів патології виявлено не було. При МРТ-дослідженні крижово-клубових зчленувань переконливих даних за сакроілеїт також не отримано. Проведені специфічні додаткові лабораторні дослідження представлені у таблиці 2.

На підставі проведеного дослідження був встановлений попередній діагноз: Реактивний артрит неуточненого генезу, а/фаза, акт. II ст. серопозитивний за HLA-B27, з ураженням суглобів кистей, променевозап'ясткових, лівого колінного та гомілкових суглобів, ПФС II ст. Було призначено: дексаметазон 8 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу, реосорбілакт 200,0 мл внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу, азитроміцин 500 мг 1 раз на добу, мелоксикам 1,5 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу. На тлі терапії було відзначено покращення перебігу суглобового синдрому, в зв'язку з чим, хвору було переведено на середні дози метилпреднізолону (починаючи з 16 мг на добу). Однак після зміни способу прийому кортикостероїдів стан хворої погіршився, посилилися біль та набряки у дрібних суглобах кистей, стоп, променевозап'ясткових, гомілкових, колінних суглобах, скутість у суглобах до 2 годин та з'явилася підвищення температури у вечірній час до 38,8 °С. Дозу метилпреднізолону було збільшено до 24 мг на добу

Таблиця 1. Лабораторні дані клінічного перебігу

Показники	За тиждень до госпіталізації	При госпіталізації (1 день)	При госпіталізації (7 день)	При госпіталізації (14 день)
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л, 4–10)	10,8	–	12,4	4,5
Нейтрофіли (%), 47–72)	74	–	62	50
Лімфоцити (%), 19–37)	19	–	39	42
Еозинофіли (%), 0,5–5)	1	–	1	0
Моноцити (%), 3–11)	6	–	7	8
Базофіли (%), 0–1)	0	–	1	0
ШОЕ (мм/год, 2–12)	62	–	38	37
Гемоглобін (г/л, 120–140)	114	–	114	108
Еритроцити ($\times 10^{12}$ /л, 3,8–6,5)	3,87	–	3,99	3,85
Тромбоцити ($\times 10^9$ /л, 330–540)	434	–	–	–
Креатинін (мкмоль/л, 53–97)	61,25	–	62,2	–
АСТ (Од/л, до 31)	25,90	–	11,20	–
АЛТ (Од/л, до 31)	116,33	–	23,8	–
СРБ (мг/л, <6)	317,34	60	24	24
Серомукоїди (ОД, 130–200)	–	1087	624	–
Церулоплазмін (г/л, 0,29)	–	0,53	0,54	–

Таблиця 2. Інші лабораторні дані

Дослідження	Результат
HLA-B27 (негативний)	Позитивний
A-ССР (Од/мл)	<1,50 – негативний
Ревматоїдний фактор	Негативний
HBsAg	Негативний
Anti HCV	Негативний
IgG мікоплазма	Позитивний
IgG хламідії	Негативний
IgG уреоплазма уреалітикум	Негативний
ПЛР до хламідії	Негативний
ПЛР до уреоплазми уреалітикум	Негативний
ПЛР до уреоплазми парум	Негативний
ПЛР до мікоплазми	Негативний
РМП	Негативний
Сечова кислота (мкмоль/л, 149–405)	120,55

та, в зв'язку з нетиповим перебігом реактивного артриту та високою активністю процесу, призначено додаткове лабораторне дослідження та дослідження на SARS-CoV-2, спочатку на визначення Ig M, які виявились негативними, а через тиждень – ПЛР до SARS-CoV-2, тест виявився позитивним. Було призначено додатково до терапії цефтріаксон 1,0 г 2 рази на добу внутрішньом'язово, авелокс 400 мг 1 раз на добу. На тлі терапії відмічалися покращення стану хворої, регрес проявів суглобового синдрому, в зв'язку з чим її було виписано під амбулаторне спостереження з рекомендацією щодо прийому метилпреднізолону 24 мг на добу з наступним зниженням дози під контролем клініко-лабораторної активності процесу.

Під час короткотермінового спостереження в перші два тижні після госпіталізації пацієнтка повідомила про повну ремісію суглобових симптомів (рис. 2) і клінічно значне покращення загального стану. Призначено поступове зниження дози кортикостероїдів.

Обговорення

В описаному нами випадку привертають увагу висока клініко-лабораторна активність захворювання, а також нетипове ураження суглобів, що характеризувалось дифузно набрякливою над їх поверхнею. Крім того, було виявлено значне підвищення рівнів трансаміназ, що вказувало на можливість наявності синдрому цитолізу. Механізми ураження печінки при SARS-CoV-2 вивчені недостатньо. Існує думка, що ця інфекція може призвести до ушкодження



Рис. 2. Стан гомілковостопних суглобів на тлі проведеної терапії

печінки за рахунок прямої цитотоксичної дії та/або через імунну активацію і запалення, які викликані циркулюючими цитокинами [17].

Подальші спостереження в найближчі місяці покажуть нам, чи можна розглядати цей випадок як реактивний артрит на вірус SARS-CoV-2, чи цей стан є початком хронічного запального процесу, при якому вірус миг діє як спусковий гачок або фактор, що погіршив перебіг реактивного артриту. Оскільки патогенез гострого артриту при COVID-19 досі невідомий [18], ми хотіли поділитися цим випадком гострого артриту, що виник на тлі SARS-CoV-2.

Головне питання, яке виникає при обговоренні цього клінічного випадку, полягає в тому, чи може інфекція SARS-CoV-2 пришвидшити початок аутоімунного захворювання. На сьогодні не можна сформулювати конкретну відповідь. Необхідні подальші дослідження конкретних механізмів, що лежать в основі взаємодії вірусу з імунною системою, особливо щодо потенційного зв'язку між інфекцією SARS-CoV-2 і системними аутоімунними захворюваннями.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579. – P. 265–269.
2. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis / G. Schett, B. Manger, D. Simon [et al.] // Nat Rev Rheumatol. – 2020. – Vol. 16. – P. 465–470. DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z
3. Marks M. Viral arthritis / M. Marks, J. L. Marks // Clin. Med. – 2016. – Vol. 16. – P. 129–134.
4. Human coronavirus infections in Israel: epidemiology, clinical symptoms and summer seasonality of HCoV-HKU1 / N. Friedman [et al.] // Viruses. – 2018. – Vol. 10. – P. 515.
5. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1708–1720.
6. Middle East respiratory syndrome / Z. A. Memish, S. Perlman, M. D. Van Kerkhove, A. Zumla // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1063–1077.
7. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury / C. D. Russel [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 473–475.
8. Immunomodulation in COVID-19 / S. Loffi-Emran, B. K. Thielen [et al.] // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8 (6). – P. 544–546. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5.
9. A case of psoriatic arthritis triggered by SARS-CoV-2 infection / Lucia Novelli, Francesca Motta, Angela Ceribelli [et al.] // Rheumatology. – 2020. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa691.
10. Reactive Arthritis: Update, Current Clinical Microbiology Reports / Ibtissam Bentaleb, Kawther Ben Abdelghani, Samira Rostom [et al.]. – 2020. DOI: 10.1007/s40588-020-00152-6.
11. Acute Gouty Arthritis During Favipiravir Treatment for Coronavirus Disease 2019 / R. Hase, R. Kurata, K. Ishida [et al.] // Intern. Med. – 2020. – Vol. 59 (18). – P. 2327–2329. DOI: 10.2169/internalmedicine.5377-20.
12. Reactive arthritis after COVID-19 infection / K. Ono, M. Kishimoto, T. Shimasaki [et al.] // RMD Open. – 2020. – Vol. 6 (2). – P. e001350. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001350. PMID: 32763956.
13. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection / Lea Perrot, Marie Hemon, Jean-Marc Busnel [et al.] // The Lancet Rheumatology. – 2020. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30396-9.
14. Alan R. Schroeder COVID-19 and Kawasaki Disease: Finding the Signal in the Noise / Alan R. Schroeder, Karen M. Wilson, Shawn L. Ralston // Hosp Pediatr. – 2020. – 13. hpeds. 2020-000356. DOI: 10.1542/hpeds.2020-000356.
15. Rising cases of kids with Kawasaki disease possibly linked to coronavirus. – URL: <https://english.kyodonews.net/news/2020/04/05476c47050f-rising-cases-of-kids-withkawasaki-disease-possibly-linked-to-virus.html> Accessed June 10, 2020
16. 2020 Health Alert # 13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. – URL: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-systeminflammatory-syndrome.pdf>. Accessed June 10, 2020
17. Ведение пациентов с хроническими заболеваниями печени в условиях пандемии COVID-19 : методические рекомендации. – Москва, 2020. – 28 с.
18. Response to: 'Case series of acute arthritis in COVID-19 admission' by López-González [et al.] / E. R. Graef, J. W. Liew, A. H. Kim [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217989.

Резюме

Клинический случай поражения опорно-двигательного аппарата у больной COVID-19

Л. В. Журавлева¹, В. А. Федоров¹, М. А. Олейник¹, Ю. К. Сикало¹, Н. В. Ерахторина², Т. И. Ховрат²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина
²КНП Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», Харьков, Украина

Пандемия тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) существенно изменила жизнь во всем мире. При SARS-CoV-2, как и при других респираторных инфекциях, могут развиваться симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата. В общем вирусные инфекции могут вызвать артрит, но спектр симптомов может быть достаточно широк: от артралгии до хронического артрита. Что касается коронавирусов, то они обычно вызывают не клинический артрит, а чаще артралгию и миалгии. Однако во время течения COVID-19 может развиваться синдром дисрегуляции и системной гиперактивации иммунной системы, который описывается как цитокиновый шторм, или гипервоспалительный синдром. В результате коагуляция и воспаление могут существенно повлиять на прогрессирование заболевания и, возможно, привести к поражению костно-мышечной системы.

Цель. Для повышения осведомленности ревматологов и врачей общей практики предлагаем описание клинического случая развития поражения опорно-двигательного аппарата у больной COVID-19 и успешного лечения этой пациентки.

Материалы и методы. В статье представлен клинический случай больной З., у которой на фоне коронавирусной инфекции было диагностировано поражение суставов. Пациентку госпитализировали в ревматологическое отделение КНП Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», г. Харьков.

Результаты. Больной проведен полный спектр диагностических исследований и назначена системная терапия глюкокортикоидами, поддерживающая, а также антибактериальная терапия. На фоне терапии отмечено уменьшение проявлений болезни. Последующее наблюдение после окончания лечения свидетельствовало об улучшении состояния больной.

Выводы. В статье представлен собственный опыт лечения и ведения пациентки с поражением опорно-двигательного аппарата на фоне коронавирусной инфекции. Приведены данные о клинических случаях, которые сопровождались поражением суставов на фоне COVID-19 или возникали через некоторое время после перенесенной вирусной инфекции. Рассмотрены важные практические клинические вопросы диагностики и ведения больной с нетипичными проявлениями болезни.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, реактивный артрит

Summary

Clinical case of musculoskeletal system disorder in patients with COVID-19

L. V. Zhuravlyova¹, V. O. Fedorov¹, M. O. Oliinyk¹, J. K. Sikalo¹, N. V. Erakhtorina², T. I. Khovrat²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Communal Non-profit Enterprise of the Kharkov Regional Council «Kharkiv Regional Hospital», Kharkiv, Ukraine

The pandemic of coronavirus 2 (severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) has significantly changed lives around the world. Musculoskeletal symptoms can develop with SARS-CoV-2 as with other respiratory infections. Viral infections can be cause of arthritis, but the spectrum of symptoms can be quite wide, from arthralgia to chronic arthritis. Coronaviruses can be usually cause of arthralgia and myalgia rather than clinical arthritis. However, a syndrome of dysregulation and systemic overactivation of the immune system, described as a cytokine storm or hyperinflammatory syndrome, can develop during the course of COVID-19. As a result, coagulation and inflammation can significantly affect the progression of the disease and possibly lead to damage of the musculoskeletal system.

The aim of the publication is to raise the awareness of rheumatologists and general practitioners, we offer a clinical case of the development of a musculoskeletal system lesion in a patient with COVID-19 and the successful treatment of this condition in this patient.

Patients and methods. The article presents a clinical case of patient Z., who was diagnosed with joint lesions on the background of coronavirus infection. The patient was hospitalized in the rheumatology department of the Communal Non-profit Enterprise of the Kharkov Regional Council «Kharkiv Regional Hospital».

Results and discussion. The patient underwent a full range of clinical and diagnostic studies and was prescribed systemic therapy with corticosteroids, supportive, as well as antibiotic therapy. The decrease of joint damage symptoms was noted during therapy. Subsequent observation was indicated an improvement in the patient's condition after the end of treatment in hospital.

Conclusions. Our own experience in the treatment and management of the patient with a lesion of the musculoskeletal system against the background of coronavirus infection presens in the article. The data on clinical cases that were accompanied by joint damage against the background of COVID-19 or occurred some time after a viral infection were presented. Important practical clinical issues related to the diagnosis and management of patients with atypical manifestations of the disease are considered.

Key words: COVID-19, coronavirus, reactive arthritis