

## СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ФОКУС НА АРТРАЛГИИ И МИАЛГИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, А.А. Кондрашов, Д.Ю. Андрияшкина, Ю.М. Саакян,  
Г.А. Вараксин, А.Ю. Тарантина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;  
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Наталья Александровна Демидова [ndemidova03@gmail.com](mailto:ndemidova03@gmail.com)

При новой коронавирусной инфекции (COVID-19) возможен большой спектр различных клинических проявлений, в том числе поражения скелетно-мышечной системы, зачастую длительно сохраняющихся после перенесенной инфекции. Предполагается, что в патогенезе мышечно-суставных проявлений COVID-19 основную роль играет системное воспаление, сопровождающееся гиперэкспрессией цитокинов (интерферон  $\gamma$ , интерлейкины 1 $\beta$ , 6, 8, 17, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), а также гипоксия, вызывающая перепроизводство воспалительных цитокинов, активацию резорбции кости остеокластами, что приводит к снижению минеральной плотности костной ткани и в некоторых случаях – к развитию остеонекроза. Также следует учитывать возможность развития патологии скелетно-мышечной системы вследствие воздействия лекарственных препаратов, которые назначаются пациенту с COVID-19 (некоторые противовирусные препараты и глюкокортикоиды). В остром периоде COVID-19 наиболее часто наблюдаются миалгии, однако в редких случаях может возникать миозит с развитием проксимальной мышечной слабости и повышением уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. Артралгии в остром периоде COVID-19 наблюдаются реже, чем миалгии. В исследованиях, посвященных клиническим проявлениям COVID-19, частота артралгий и миалгий в остром периоде составляет от 15,5 до 50 %. После перенесенного COVID-19 их частота постепенно снижается, однако описаны случаи длительных болей в суставах и мышцах, а также случаи поствирусного артрита, развитие артритов в рамках различных аутоиммунных заболеваний. Миалгии и артралгии при COVID-19, как правило, регрессируют самостоятельно и у большинства больных не требуют назначения обезболивающих препаратов, однако в некоторых случаях необходимо купирование болевого синдрома. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и витамина D при COVID-19 безопасно и эффективно для купирования боли, в частности, миалгии и артралгии. Большое значение имеют программы реабилитации для улучшения функционального состояния и восстановления пациентов, перенесших умеренное и тяжелое течение COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирусная инфекция, скелетно-мышечные проявления, артралгия, миалгия, остеонекроз, токсическая миопатия, болевой синдром, постковидный синдром, длительный COVID-19, нестероидные противовоспалительные препараты, витамин D, SYSADOA, Алфлутоп

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. и др. Скелетно-мышечные проявления новой коронавирусной инфекции: фокус на артралгии и миалгии. Клиницист 2021;15(1–4)–K650. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K650.

### Musculoskeletal manifestations of the new coronavirus infection: focus on arthralgia and myalgia

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, A.A. Kondrashov, D. Yu. Andryashkina, Yu. M. Saakyan,  
G.A. Varaksin, A. Yu. Tarantina

Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Natalia Aleksandrovna Demidova [ndemidova03@gmail.com](mailto:ndemidova03@gmail.com)

The new coronavirus infection (COVID-19) is associated with a wide spectrum of various clinical manifestations including involvement of the musculoskeletal system which can persist for a long time after the infection. Supposedly, pathogenesis of musculoskeletal manifestations of COVID-19 is primarily caused by systemic inflammation accompanied by cytokine hyperexpression (interferon  $\gamma$ , interleukins 1 $\beta$ , 6, 8, 17, tumor necrosis factor  $\alpha$ ), as well as hypoxia leading

to overproduction of inflammatory cytokines, activation of bone reabsorption by osteoclasts and subsequent decrease of mineral bone density and osteonecrosis in some cases. Additionally, some drugs prescribed to patients with COVID-19 (some antiviral drugs and glucocorticoids) should also be taken into account as they can lead to development of musculoskeletal pathology. In the acute period of COVID-19, myalgias are common, but in rare cases myositis with proximal muscular weakness and increased levels of creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase can occur. Arthralgias in the acute period of COVID-19 are rarer than myalgias. In the studies of clinical manifestation of COVID-19, frequency of arthralgias and myalgias in the acute period is between 15.5 and 50 %. After COVID-19, frequency of arthralgias and myalgias gradually decreases, however there are cases of long-term joint and muscle pains, as well as post-viral arthritis, development of arthritis in the context of various autoimmune disorders. Myalgias and arthralgias during COVID-19 usually regress spontaneously and in most patients do not require prescription of antipain medications, but in some cases pain management is necessary. Use of non-steroid anti-inflammatory drugs and vitamin D during COVID-19 is a safe and effective method of pain management, including myalgia and arthralgia. Rehabilitation programs play an important role in improvement of functional state and patient recovery after moderate and severe COVID-19.

**Key words:** COVID-19, coronavirus infection, musculoskeletal manifestations, arthralgia, myalgia, osteonecrosis, toxic myopathy, pain syndrome, post-COVID syndrome, long-term COVID-19, non-steroid anti-inflammatory drugs, vitamin D, SYSADOA, Alflutop

**Citation:** Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A. et al. Musculoskeletal manifestations of the new coronavirus infection: Focus on arthralgia and myalgia. Klinitsist = The Clinician 2021;15(1–4)–K650. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K650.

## Введение

Инфекция, вызванная новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus disease – 2019), — заболевание, основными симптомами которого являются лихорадка, слабость и респираторные симптомы — от заложенности носа до тяжелой пневмонии, сопровождающейся острым респираторным синдромом (SARS) [1]. Кроме этого, при COVID-19 возможен большой спектр различных клинических проявлений, в том числе поражение скелетно-мышечной системы, зачастую длительно сохраняющееся после перенесенной инфекции. В остром периоде COVID-19 среди скелетно-мышечных проявлений могут наблюдаться:

- артралгии,
- миалгии,
- проксимальная мышечная слабость с повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) [2].

Последствия острой инфекции COVID-19, также известные как «длительный COVID», «постковидный синдром», применяются для описания долгосрочных симптомов, которые могут проявляться или сохраняться в течение нескольких недель или месяцев после первичного заражения SARS-CoV-2. Проявления постковидного синдрома наиболее часто включают ощущение слабости, усталости, одышку, изменение или отсутствие запаха или вкуса, боль в мышцах и суставах, боль в спине и др. После перенесенного COVID-19 описан большой спектр ревматологических проявлений, которые можно объединить в следующие группы:

- артралгии и миалгии;
- поствирусный артрит;
- аутоиммунные нарушения, в том числе дебют аутоиммунных заболеваний;
- остеонекроз, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), саркопения.

Миалгия — боль или дискомфорт в мышцах, которые чаще имеют диффузный характер. Артралгия определяется как боль в суставах или скованность. Миалгия принципиально отличается от миозита, сопровождающегося повышением уровня КФК, характерными изменениями по данным визуализирующих методов исследования мышц, а артралгия — от артрита, сопровождающегося припуханием и болезненностью сустава при пальпации. И миалгия, и артралгия относятся к скелетно-мышечной боли, которую большинство людей испытывает хотя бы раз в жизни. О возможном развитии скелетно-мышечных болей — от артралгии и миалгии до хронического артрита на фоне респираторных инфекций — известно давно (табл. 1) [3, 4]. Еще до эпидемии COVID-19 было отмечено, что коронавирус обычно вызывает не клинически выраженный артрит, а, скорее, артралгию, не миозит с повышением КФК, а миалгию [1, 5–8]. Именно артралгиям и миалгиям, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в настоящей статье мы уделим особое внимание.

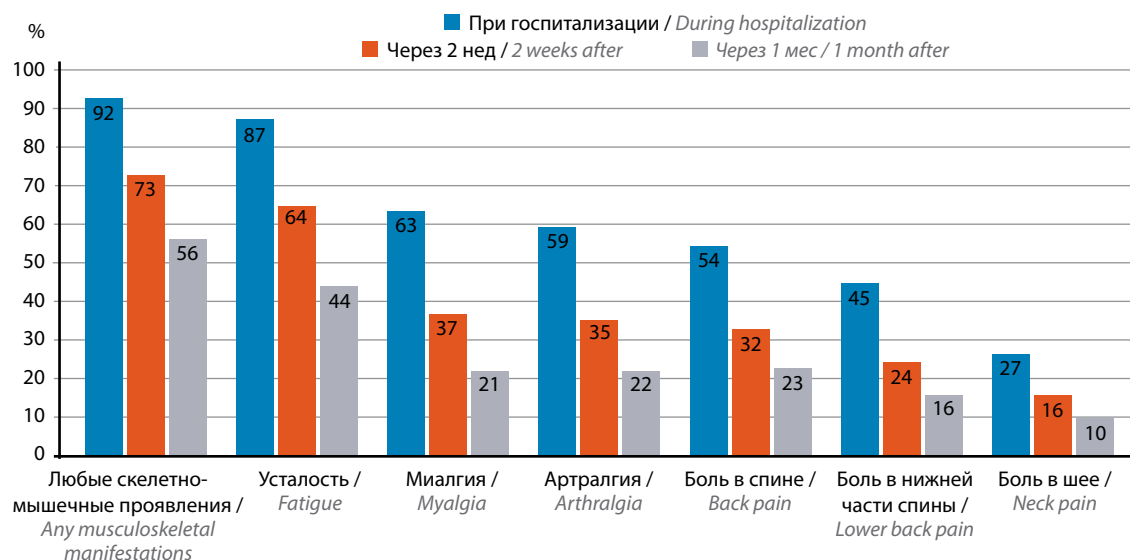
## Частота артралгии и миалгии в остром периоде COVID-19 и при постковидном синдроме

У больных с COVID-19 боль является достаточно распространенной жалобой. В работе S. Murat и соавт. показано, что из 210 больных с диагнозом «COVID-19» (амбулаторных и госпитализированных пациентов; умершие не включались в подборку) у 46,61 % боль была одной из основных жалоб при госпитализации. Из структуры болевого синдрома видно, что 69,2 % пациентов испытывали боль в мышцах и суставах, 50,4 % — головную боль, 43,6 % — боль в спине, 33,1 % — боль в поясничном отделе позвоночника, 25 % — боль в груди, 13,6 % — боль в животе. После выздоровления

Таблица 1. Скелетно-мышечные симптомы, связанные с инфекционными агентами (адаптировано из [10])

Table 1. Musculoskeletal symptoms associated with infectious agents (adapted from [10])

Скелетно-мышечные проявления. Инфекционный агент Musculoskeletal manifestations. Infectious agent	Артралгия и/или миалгия Arthralgia and/or myalgia	Нестойкий артрит Nonstable arthritis	Затяжное/хроническое течение артрита Long-term/chronic arthritis
Коронавирусы Coronaviruses	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data	Недостаточно данных Not enough data
Вирус гриппа Flu virus	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data	Недостаточно данных Not enough data
Парвовирус B19 Parvovirus B19	Редко Rare	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data
Вирус краснухи Rubella virus	Редко Rare	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data
Вирус гепатита В Hepatitis B virus	Редко Rare	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data
Вирус гепатита С Hepatitis C virus	Редко Rare	Редко Rare	Часто Frequent
Альфовирусы (лихорадка Чикунгунья и др.) Alfaviruses (Chikungunya fever et al.)	Редко Rare	Редко Rare	Часто Frequent



Динамика скелетно-мышечных симптомов во время госпитализации, через 2 нед и через 1 мес после выписки (n = 300) [адаптировано из [10]]  
Dynamics of musculoskeletal symptoms during hospitalization, 2 weeks and 1 month after discharge from hospital (n = 300) [adapted from [10]]

на момент проведения опроса 96,2 % пациентов, испытывающих боль в остром периоде, о ней уже не сообщали (рис. 1) [9, 10].

При эндемичных коронавирусных инфекциях боль в суставах и мышцах встречается менее чем в 10 % случаев, однако уже в первых публикациях, касающихся скелетно-мышечных проявлений COVID-19, была отмечена большая частота артралгий (15 % пациентов) и миалгий (44 % случаев) [1, 5]. В исследованиях, посвященных клиническим проявлениям COVID-19, частота различных скелетно-мышечных симптомов отличается, однако в большинстве из них частота артралгий/миалгий в остром периоде превышает 50 %

[11, 12]. По данным Z.A. Memish и соавт., миалгия при SARS-CoV-2 наблюдается в 49–68 % случаев, артралгия – в 11 % случаев [8]. По другим данным, частота артралгий в остром периоде COVID-19 выше и встречается у 59,3 % [10].

Необходимо отметить, что большинство исследователей объединяют миалгию и артралгию в единый симптомокомплекс. В крупном исследовании, включавшем 12046 пациентов, миалгия и/или артралгия присутствовали у 15,5 % пациентов с коронавирусной инфекцией [13].

Вариабельность частоты встречаемости скелетно-мышечных симптомов в исследованиях может быть

связана с разной тяжестью течения коронавирусной инфекции и различным лечением. Так, например, у госпитализированных больных применение глюкокортикоидов (ГК) способствует уменьшению выраженности скелетно-мышечных проявлений [8]. С другой стороны, некоторые лекарственные препараты, применяемые для лечения коронавирусной инфекции, в частности противовирусные, могут способствовать поражению мышц и вызывать артралгии [12].

Что касается связи выраженности клинических проявлений и тяжести COVID-19 в остром периоде с развитием скелетно-мышечных симптомов, то данные различных авторов противоречивы. Так, L. M. Weng и соавт. установили положительную корреляционную связь между частотой и выраженностью миалгии и артралгии с тяжестью заболевания [12]. До пандемии сообщалось о выраженных миалгиях и мышечных дисфункциях у пациентов с SARS [6, 14]. P. Xu и соавт. отмечали распространенные миалгии и артралгии у больных с тяжелым течением SARS-CoV-2 [15], однако в другом исследовании связь наличия скелетно-мышечных проявлений с тяжестью COVID-19 не прослеживалась [1].

После перенесенной коронавирусной инфекции частота скелетно-мышечных проявлений постепенно снижается (рис. 1) [10]. Через 1 мес. после выписки из стационара 56 % больных сообщили о каком-либо симптоме со стороны скелетно-мышечной системы: 44,3 % больных беспокоила усталость, 22,0 % — артралгия, 21 % — миалгия, 22,7 % — боль в спине, 16,3 % — боль в пояснице и 10,3 % — боль в шее (из исследования исключались пациенты, находившиеся в отделении интенсивной терапии) [10].

В работе K. Yomogida и соавт., включавшей 791 больного, опрошенного через 2 мес после получения положительного результата теста ПЦР на SARS-CoV-2 (медиана — 202 дня; диапазон — 78–368 дней), о наличии артралгии/миалгии после перенесенной инфекции сообщали уже 10,9 % больных [11].

### Механизмы артралгии и миалгии при коронавирусной инфекции

Патогенез миалгии и артралгии в остром периоде COVID-19 изучен недостаточно. Известно, что SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетки и репликации рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, присутствующий во многих типах тканей, включая гладкие мышцы, синовиальную ткань и хрящ. Данный фермент выполняет множество функций, в частности противовоспалительную, ограничивает резорбцию костной ткани [13, 16]. Однако результаты аутопсии пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не подтверждали наличие вируса в скелетных мышцах, а также в синовии при артрите, что свидетельствует о других возможных механизмах повреждения указанных тканей [17, 18]. Ранее было показано, что в раз-

витии мышечной боли важную роль играет интерлейкин-6 (IL-6) [19, 20]. Кроме того, возникающее при COVID-19 повышение уровня цитокинов и сигнальных молекул, таких как интерферон  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17 и фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), влияет на скелетные мышцы, вызывая протеолиз волокон и снижение синтеза белка [13]. В результате гиперэкспрессии цитокинов усиливается выработка простагландина E<sub>2</sub>, который, воздействуя на периферические болевые рецепторы, может вызывать боль в мышцах [21]. Вероятно, что причинами вирус-ассоциированной артралгии являются транзиторные синовиты или энтезопатии [22]. Также было показано, что IL-1 $\beta$ , IL-17 и TNF- $\alpha$  способствуют развитию тендопатии вследствие нарушения биологической активности теноцитов [13].

У больных COVID-19, находящихся в отделениях интенсивной терапии, помимо системного воспаления может быть большое количество других причин поражения мышечной ткани. Вследствие полиорганной недостаточности, сепсиса, гипергликемии, искусственной вентиляции легких и парентерального питания развиваются электролитные и метаболические изменения, которые также могут способствовать так называемой миопатии и полинейропатии критического состояния [13]. Локальная боль в мышцах может быть следствием внутримышечных гематом, которые возникают в связи с применением антикоагулянтов для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений при COVID-19 [23]. Гематомы проявляются в виде пальпируемых образований, часто сопровождающихся болью и экхимозами; может отмечаться снижение гематокрита. Иногда внутримышечные гематомы вызывают неврологические симптомы в результате сдавления соседних сосудисто-нервных структур [24]. В последующем может развиваться атрофия пораженной мышцы с развитием жировой инфильтрации и кальцификации [23].

Важным механизмом влияния на мышечную ткань является периферическая невропатия, в частности постинфекционная. Возможна также травматизация нерва вследствие применяющейся прона-позиции [23]. Кроме того, SARS-CoV-2 может непосредственно повреждать как центральную нервную систему, так и периферические нервы [25]. Сообщалось о демиелинизации нейронов у пациентов с COVID-19, что может приводить к атрофии мышц, снижению мышечной силы и утомляемости [24, 26].

Системное воспаление влияет на мышечную, костную ткань и хрящ не только в остром периоде инфекции, но и в долгосрочной перспективе. IL-1 $\beta$  и IL-6 могут вызывать фиброз мышц посредством повышения активности мышечных фибробластов. IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  вызывают повреждение и разрушение хряща, что приводит к артралгии и прогрессированию остеоартрита [13].

Вызванная COVID-19 гипоксия может вызывать перепроизводство воспалительных цитокинов, таких как активатор рецептора лиганда ядерного фактора-В, фактор роста эндотелия сосудов и фактор, стимулирующий колонии макрофагов, которые могут активировать остеокласты и блокировать синтез и дифференцировку остеобластов. В свою очередь, это ассоциируется с усилением резорбции и нарушением образования кости [13]. Данный механизм, основанный на активации системного воспаления, и применение ГК играют важную роль в снижении МПК, а также в развитии остеонекроза. О снижении МПК сообщалось ранее при острых критических состояниях, независимо от того, назначались больным ГК или нет [27]. После выздоровления важной причиной снижения МПК и мышечной силы является уменьшение функциональных возможностей пациентов. Известно, что только 40 % больных, перенесших острый респираторный дистресс-синдром, возвращаются к работе через 2–3 мес после госпитализации [28].

Причин для возникновения остеонекроза после перенесенной коронавирусной инфекции и возникающего вследствие этого суставного синдрома множество: кроме системного воспалительного ответа, это и гиперкоагуляция [29], и перенесенный острый респираторный дистресс-синдром, и лечение ГК [30, 31]. В большинстве случаев поражается головка бедренной кости, дистальный эпифиз бедренной и большеберцовой костей, головка плечевой кости, реже – таранная кость, пяточная кость и другие анатомические области [27].

Миозит, проявляющийся слабостью проксимальных мышц, миалгией, повышением КФК, а также подтверждающими миозит данными магнитно-резонансной томографии, в остром периоде COVID-19 наблюдается редко. У больных с миозитом, наряду с повышением КФК, отмечается высокий уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и ферритина в сыворотке крови [32]. По данным L. Мао и соавт., у 19,3 % больных COVID-19, находящихся в отделениях интенсивной терапии, наблюдались признаки повреждения мышечной ткани [25]. Описанные случаи распространенного рабдомиолиза при COVID-19 чаще всего заканчиваются фатально [33, 34].

Немаловажную роль в развитии ревматических проявлений отводят лекарственному поражению мышечно-суставных структур. Некоторые препараты, потенциально влияющие на развитие повреждения мышц, пациенты принимают до COVID-19, например статины или амиодарон. При назначении антибактериальных, противовирусных препаратов принимаемые лекарства вступают во взаимодействие друг с другом или возникает суммация токсических эффектов, что необходимо учитывать при лечении коморбидных пациентов. К препаратам, с которыми чаще всего ассоциируется развитие токсической миопатии, отно-

сятся статины, амиодарон, хлорохин, гидроксихлорохин, колхицин, некоторые противовирусные препараты и ГК [35, 36]. Часто применяемые ГК способны вызывать атрофию и слабость мышц, снижение минеральной плотности костной ткани [37]. В табл. 2 перечислены препараты, оказывающие влияние на развитие скелетно-мышечных проявлений, которые использовались ранее, а некоторые применяются до сих пор для лечения COVID-19 [38].

Токсическая миопатия сопровождается острыми или подострыми явлениями миалгии, повышением КФК и миоглобина, миоглобинурией с повреждением почечного фильтра и в тяжелых случаях – развитием острого почечного повреждения. Необходимо помнить о препаратах с отрицательным действием на мышечную ткань, так как:

- 1) некоторые мышечные симптомы коронавирусной инфекции могут скрывать токсичность, вызванную лечением COVID-19;
- 2) негативное воздействие на скелетные мышцы SARS-CoV-2 и препаратов, используемых для лечения COVID-19, может усугубить скелетно-мышечные симптомы и вызванные повреждения;
- 3) применение препаратов для лечения COVID-19 может иметь потенциально неблагоприятные последствия в отношении мышечной ткани у пациентов, которые уже получают другие лекарства с известными токсическими эффектами на мышцы;
- 4) применение препаратов для лечения COVID-19 может иметь потенциально неблагоприятные последствия для мышц у пациентов с уже существующими нервно-мышечными расстройствами [38].

### Клиническая характеристика артралгии и миалгии в остром периоде COVID-19 и после выздоровления

Боль различной локализации беспокоит приблизительно половину больных COVID-19. В структуре боли в остром периоде COVID-19 лидирующие позиции занимают головная боль, артралгии и миалгии [1].

Безусловно, при наличии жалоб на боль в суставах требуются их тщательный осмотр и пальпация, оценка объема движений в суставе для исключения артрита, в том числе поствирусного, подагрического и др., а также остеонекроза.

Важно, что приблизительно у половины больных артралгии, реже миалгии, могут возникать за 2 дня до обращения за медицинской помощью. Чем раньше начинается боль, чем она сильнее и чем чаще имеет распространенный характер, тем вероятнее ее переход в хроническую [9].

Интенсивность боли, связанная с COVID-19, варьирует от легкой до умеренной, как и при других вирусных инфекциях [39]. В исследовании S. Murat и соавт. интенсивность боли по визуальной аналоговой



Таблица 2. Препараты, применяемые при COVID-19, с возможным влиянием на скелетно-мышечную систему (адаптировано из [38])

Table 2. Drugs used in COVID-19 with potential effects on musculoskeletal system (adapted from [38])

Препарат Drug	Показания к применению Indications
Гидроксихлорохин Hydroxychloroquine	Миопатия и нейропатия Myopathy and neuropathy
Лопинавир/ритонавир Lopinavir/ritonavir	Мышечно-скелетная боль, артралгия, остеонекроз, гиперурикемия, васкулит Musculoskeletal pain, arthralgia, osteonecrosis, hyperuricemia, vasculitis
Фавипиравир Favipiravir	Гиперурикемия Hyperuricemia
Рибавирин Ribavirin	Артралгия, скелетно-мышечная боль, боль в спине, миозит Arthralgia, musculoskeletal pain, back pain, myositis
Азитромицин Azithromycin	Мышечная слабость, миалгия, артралгия Muscle weakness, myalgia, arthralgia
Респираторные фторхинолоны Respiratory fluoroquinolones	Тендинит, боль в мышцах, артралгия Tendinitis, muscle pain, arthralgia
Дексаметазон Dexamethasone	Мышечная слабость, боль в мышцах и связках, атрофия мышц, миопатия, остеонекроз, нейропатическая боль Muscle weakness, pain in joints and ligaments, muscle atrophy, osteonecrosis, neuropathic pain
Плазма пациентов, выздоровевших от COVID-19 Plasma of patients healed from COVID-19	Риск гипериммунных реакций Risk of hyperimmune reactions
Гепарин Heparin	Боль в спине, артралгия Back pain, arthralgia
Канакинумаб Canakinumab	Артралгия, скелетно-мышечная боль, боль в спине Arthralgia, musculoskeletal pain, back pain
Интерферон Interferon	Миалгия, артралгия, ревматические заболевания (ревматоидный артрит, лекарственная волчанка, синдром Шегрена и др.) Myalgia, arthralgia, rheumatic disorders (rheumatic arthritis, drug-induced lupus, Sjogren's syndrome, et al.)
Наркотические препараты Opioids	Мышечная токсичность, иммунологические реакции Muscle toxicity, immunological reactions

шкале (прежде всего артралгий и миалгий) в момент поступления в стационар в связи с COVID-19 составила 4,8 (умеренная) по шкале от 3 до 7. Большинство больных (92,58 %) COVID-19 ранее не жаловались на боль в суставах и мышцах. У 63,2 % пациентов боль в суставах носила распространенный характер, причем чаще наблюдалась у женщин (58,3 % случаев). У 36,8 % больных боль имела локальный характер и чаще наблюдалось у мужчин [9]. При локальном характере артралгий боль чаще беспокоила в области коленных и голеностопных суставов [10]. Пациенты с артралгиями относились к старшей возрастной группе, симптомы у них были более продолжительными по сравнению с пациентами с миалгией, а начало артралгии иногда наблюдалось за несколько дней до или после появления лихорадки и респираторных симптомов. В отличие от миалгии больным с артралгиями чаще требовалась обезболивающая терапия, большинство пациентов имели стойкую боль в суставах более недели, а иногда боль сохранялась в течение месяца (реактивный артрит

у этой группы пациентов был исключен) [40]. Напротив, миалгия чаще совпадала с возникновением симптомов COVID-19 и часто проходила после исчезновения лихорадки [18]. Показано, что наличие скелетно-мышечных симптомов не было связано с развитием вирусной пневмонии при COVID-19 [40].

При анализе корреляционных связей наличие артралгии и миалгии в начале COVID-19 статистически значимо взаимосвязано с женским полом, утомляемостью, потерей вкуса и запаха, интенсивностью боли и общей болью. Также существовала значительная корреляция между продолжающейся болью (после выписки из стационара/выздоровления) и ее интенсивностью в начале болезни, а также распространенным характером (пациенты описывали ее как «боль во всем теле») [9].

Через 1 мес после перенесенной коронавирусной инфекции согласно данным F. Karaarslan и соавт. вероятность сохранения усталости, миалгии и артралгии не была связана с возрастом, полом и продолжительностью

пребывания в больнице [10]. Однако в другом исследовании постковидные проявления наблюдали чаще у женщин старше 40 лет [11]. С более высокой вероятностью сохранения усталости (отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) – 1,08,  $p = 0,003$ ), артралгии (ОШ – 1,07,  $p = 0,012$ ) и миалгии (ОШ – 1,08,  $p = 0,015$ ) было связано увеличение индекса массы тела [10]. Известно, что люди с ожирением более подвержены риску COVID-19, госпитализации, в том числе в отделения интенсивной терапии, смертностью, а также сохранением постковидных симптомов [41, 42]. Тяжесть COVID-19 у пациентов с ожирением связывают с изначально имеющимся нарушением функции легких, метаболической дисфункцией, нарушениями иммунного ответа, воспалением жировой ткани [43].

### Методы купирования артралгии и миалгии при коронавирусной инфекции и постковидном синдроме

Миалгии и артралгии при COVID-19, как правило, регрессируют самостоятельно и у большинства больных не требуют назначения обезболивающих препаратов, однако в некоторых случаях, чаще при артралгии, требуется купирование болевого синдрома. В качестве препаратов, купирующих скелетно-мышечные проявления, традиционно могут применяться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), имеющие выраженные противовоспалительный и обезболивающий эффекты. В начале пандемии отмечалось настороженное отношение к ибупрофену в связи с опасениями ухудшения течения COVID-19, однако в дальнейшем было доказано, что применение ибупрофена и других НПВП не приводит к увеличению 30-дневной смертности, частоты госпитализаций или осложнений [44]. Также не отмечалось повышения частоты госпитализаций у больных с COVID-19, которые ранее страдали ревматическими заболеваниями и постоянно принимали НПВП [45]. Положительные эффекты НПВП при вирусной инфекции могут объясняться подавлением циклооксигеназы 2, за счет чего снижается уровень TNF- $\alpha$ , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и IL-6 [46] без увеличения титров вируса, что было показано ранее при гриппе А [47]. Таким образом, НПВП безопасны в качестве препаратов для купирования боли, в частности миалгий и артралгий при COVID-19. Если боль в мышцах и суставах сохраняется, не регрессирует при приеме НПВП, требуется тщательное обследование для исключения воспалительных заболеваний мышц и суставов.

Еще одним лекарственным препаратом при COVID-19 и постковидном синдроме, который может воздействовать на скелетно-мышечную боль, является витамин D, поскольку давно известна связь между его недостаточностью и хронической болью, миалгией

и артритом [48]. Пациенты с болью имели значительно более низкую концентрацию витамина D, по сравнению пациентами, не испытывающими боль [49].

Также известно иммуномодулирующее влияние витамина D [50, 51]. При COVID-19 у пациентов с тяжелым дефицитом этого витамина ( $<10$  нг/мл) отмечались более высокие уровни D-димера и С-реактивного белка, большая выраженность поражения легких и большая продолжительность пребывания в стационаре, чем у больных без дефицита [52].

Некоторые авторы рассматривают возможность применения витамина D для компенсации его дефицита в качестве профилактики COVID-19, улучшения прогноза и снижения риска летальности [53, 54]. Безопасной дозой этого витамина является суточная доза колекальциферола, не превышающая 10 000 МЕ [55], однако обсуждается применение более высоких доз, достигающих 50 000 МЕ колекальциферола для снижения риска COVID-19 [56]. Как правило, назначаются 7000–10 000 МЕ колекальциферола пациентам с дефицитом/недостаточностью витамина D в течение 1–2 мес ежедневно с контролем концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в крови в динамике лечения. Данных о влиянии дефицита/недостаточности витамина D на развитие скелетно-мышечных проявлений постковидного синдрома мало.

В случае наличия у пациента после перенесенной коронавирусной инфекции скелетно-мышечной боли (в том числе неспецифической боли в спине), остеоартрита возможно назначение симптоматических средств замедленного действия, к которым относится хондроитин и глюкозамин сульфат, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения сои и авокадо, диациреин, а также оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат мелких морских рыб (Алфлутоп). Биоактивный концентрат мелких морских рыб состоит из сульфатированных гликозаминогликанов, аналогичных соответствующим компонентам матрикса гиалинового хряща (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюконовая кислота), пептидов, аминокислот и ионов (натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка) [57]. Препарат обладает противовоспалительным, антиоксидантным и анальгетическим действием за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов, подавления окислительного стресса и апоптоза, уменьшения внеклеточного высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста, а также хондротективным эффектом за счет предотвращения деградации внеклеточного матрикса, активации дифференцировки хондроцитов [58, 59]. У него хороший профиль безопасности, в частности, у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, дислипидемией, а также не имеет влияния на параметры гемокоагуляции [59], то есть Алфлутоп возможно назначать при сопутствующей терапии антикоагулянтами. В случае развития коронавирусной

инфекции, после выздоровления и при планируемой вакцинации не требуется отмена хондропротективных препаратов, в том числе Алфлутона [60], так как согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, он не имеет зарегистрированных лекарственных взаимодействий [57]. Различные препараты SYSADOA имеют различные режимы курсового назначения. У препарата Алфлутоп в проведенном сравнительном исследовании было показано отсутствие различий в эффективности и безопасности между внутримышечными режимами назначения: 1 мл каждый день №20 и 2 мл через день №10 [61]. В результате такой режим назначения был добавлен в инструкцию по медицинскому применению. Благодаря удобству для пациента короткий курс из 10 внутримышечных инъекций по 2 мл внутримышечно через день может способствовать повышению приверженности пациентов терапии [59].

Большое значение имеют программы реабилитации для улучшения функционального восстановления пациентов, перенесших умеренное и тяжелое течение COVID-19. Рандомизированное контролируемое ис-

следование 133 пациентов с SARS-CoV-2 показало, что 6-недельная прогрессивная программа аэробных упражнений и упражнений с отягощениями, состоящая из 60–90-минутных занятий, проводимых 4–5 раз в неделю, может быть эффективной как для улучшения состояния сердечно-легочной системы, так и для улучшения силы и функции мышечно-суставного аппарата [62].

### Заключение

Системное воспаление и цитокиновый ответ, возникающие в ответ на внедрение SARS-CoV-2 в дыхательные пути, влияет на многие органы, включая опорно-двигательный аппарат. Симптомы, представляющие интерес для ревматолога, часто возникают при COVID-19 как в остром периоде болезни, так и спустя недели и месяцы после инфицирования. Боль в суставах и мышцах является распространенной жалобой среди пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом. Выяснение частоты мышечно-суставного синдрома, установление его нозологической характеристики представляются открытыми и имеют практический интерес.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20. PMID: 32109013. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Beydon M., Chevalier K., Al Tabaa O. et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2021;80(3):42. PMID: 32327427. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217573.
- Marks M., Marks J.L. Viral arthritis. *Clin Med* 2016;16(2):129–34. PMID: 27037381. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-2-129.
- Schett G., Manger B., Simon D. et al. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(8):465–70. PMID: 32561873. DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z.
- Friedman N., Alter H., Hindiyeh M. et al. Human coronavirus infections in Israel: Epidemiology, clinical symptoms and summer seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses* 2018;10(10):515. PMID: 30241410. DOI: 10.3390/v10100515.
- Christian M.D., Poutanen S.M., Loutfy M.R. et al. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1420–7. PMID: 15156481. DOI: 10.1086/420743.
- Li S., Wang R., Zhang Y. et al. Symptom combinations associated with outcome and therapeutic effects in a cohort of cases with SARS. *Am J Chin Med* 2006;34(06):937–47. PMID: 17163583. DOI: 10.1142/S0192415X06004417.
- Memish Z.A., Perlman S., Kerkhove M.D.V. et al. Middle east respiratory syndrome. *Lancet* 2020; 395(10229):1063–77. PMID: 32145185. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0.
- Murat S., Karatekin B.D., Icagasioglu A. et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci* 2021;190(3):913–7. PMID: 33188626. DOI: 10.1007/s11845-020-02433-x.
- Karaarslan F., Demircioglu G.F., Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int* 2021;41(7):1263–71. PMID: 33978818. DOI: 10.1007/s00296-021-04882-8.
- Yomogida K., Zhu S., Rubino F. et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection among adults aged ≥18 Years — Long Beach, California, April 1 — December 10, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(37):1274–7. PMID: 34529639. DOI: 10.15585/mmwr.mm7037a2.
- Weng L.M., Su X., Wang X.Q. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A Literature Review. *J Pain Res* 2021;14:147–59. PMID: 33531833. DOI: 10.2147/JPR.S269206.
- Hasan L.K., Deadwiler B., Haratian A. et al. Effects of COVID-19 on the musculoskeletal system: Clinician's guide. *Orthop Res Rev* 2021;13:141–50. PMID: 34584465. DOI: 10.2147/ORR.S321884.
- Fang D. Editorial: SARS: Facts and considerations for the orthopaedic community. *J Orthop Surg* 2003;11(1):3–5. PMID: 12810963. DOI: 10.1177/230949900301100102.
- Xu P., Sun G.D., Li Z.Z. Clinical characteristics of two human-to-human transmitted coronaviruses: Corona virus disease 2019 vs. Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(10):5797–809. PMID: 32495918. DOI: 10.26355/eurrev\_202005\_21374.
- Cipollaro L., Giordano L., Padulo J. et al. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res* 2020;15(1):178. PMID: 32423471. DOI: 10.1186/s13018-020-01702-w.
- Ding Y., He L., Zhang Q. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004;203(2):622–30. PMID: 15141376. DOI: 10.1002/path.1560.
- Liew I.Y., Mak T.M., Cui L. et al. A Case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection.



- JCR J Clin Rheumatol 2020;26(6):233. PMID: 32694352. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001560.
19. Manjavachi M.N., Motta M.E., Marrota D.M. et al. Mechanisms involved in IL-6-induced muscular mechanical hyperalgesia in mice. *Pain* 2010;151(2): 345–55. PMID: 20709454. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.018.
20. Saricaoglu E.M., Hasanoglu I., Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(1):192–3. PMID: 32652541. DOI: 10.1002/jmv.26296.
21. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005;5(11):718–25. PMID: 16253889. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70270-X.
22. Whitelaw C.C., Varacallo M. Transient synovitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
23. Kanmaniraja D., Le J., Hsu K. et al. Review of COVID-19. P. 2: Musculoskeletal and neuroimaging manifestations including vascular involvement of the aorta and extremities. *Clin Imaging* 2021;79:300–13. PMID: 34388683. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.08.003.
24. Fernandez C.E., Franz C.K., Ko J.H. et al. Imaging review of peripheral nerve injuries in patients with COVID-19. *Radiology* 2021;298(3):117–30. PMID: 33258748. DOI: 10.1148/radiol.2020203116.
25. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683. PMID: 32275288. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
26. Ding Y., Wang H., Shen H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2003;200(3):282–9. PMID: 12845623. DOI: 10.1002/path.1440.
27. Griffith J. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin. Musculoskelet Radiol* 2011;15(5):554–60. PMID: 22081289. DOI: 10.1055/s-0031-1293500.
28. Lau H.M.C., Lee E.W.C., Wong C.N.C. et al. The Impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(6):1134–40. PMID: 15954051. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.09.025.
29. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844–7. PMID: 32073213. DOI: 10.1111/jth.14768.
30. Guo K.J., Zhao F.C., Guo Y. et al. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: A retrospective study. *Bone Jt J* 2014;96-B(2):259–62. PMID: 24493194. DOI: 10.1302/0301-620X.96B2.31935.
31. Li W., Huang Z., Tan B. et al. General recommendation for assessment and management on the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in patients with COVID-19. *J Ortho Transl* 2021;31:1–9. PMID: 34692412. DOI: 10.1016/j.jot.2021.09.005.
32. Mehan W.A., Yoon B.C., Lang M. et al. Paraspinal myositis in patients with COVID-19 infection. *Am J Neuroradiol* 2020;41(10):1949–52. PMID: 32763902. DOI: 10.3174/ajnr. A6711.
33. Husain R., Corcuera-Solano I., Dayan E. et al. Rhabdomyolysis as a manifestation of a severe case of COVID-19: A case report. *Radiol Case Rep* 2020;15(9): 1633–7. PMID: 32690987. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.07.003.
34. Revzin M.V., Raza S., Srivastava N.S. et al. Multisystem imaging manifestations of COVID-19. P. 2: From cardiac complications to pediatric manifestations. *RadioGraphics* 2020;40(7):1866–92. PMID: 33136488. DOI: 10.1148/rg.2020200195.
35. Doughty C.T., Amato A.A. Toxic Myopathies. *Contin. Lifelong learn. Neurol* 2019;25(6):1712–31. PMID: 31794468. DOI: 10.1212/CON.0000000000000806.
36. Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Pract Neurol* 2018;18(2):97–105. PMID: 29496886. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001738.
37. Webster J.M., Fenton C.G., Langen R. et al. Exploring the interface between inflammatory and therapeutic glucocorticoid induced bone and muscle loss. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5768. PMID: 31744114. DOI: 10.3390/ijms20225768.
38. De Giorgio M.R., Di Noia S., Morciano C. et al. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol* 2020;39(4):307–12. PMID: 33458586. DOI: 10.36185/2532-1900-034.
39. Song X.J., Xiong D.L., Wang Z.Y. et al. Pain management during the COVID-19 pandemic in China: Lessons Learned. *Pain Med* 2020;21(7):1319–23. PMID: 32321173. DOI: 10.1093/pm/pnaa143.
40. Hoong C.W.S., Amin M.N.M.E., Tan T.C. et al. Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms. *Int J Infect Dis* 2021;104:363–9. PMID: 33476761. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.031.
41. Popkin B.M., Du S., Green W.D. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* 2020;21(11). PMID: 32845580. DOI: 10.1111/obr.13128.
42. Fernández-de-las-Peñas C., Torres-Macho J., Elvira-Martínez C.M. et al. Obesity is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: A multicentre case-control study. *Int J Clin Pract* 2021:e14917. PMID: 34569684. DOI: 10.1111/ijcp.14917.
43. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation* 2020;142(1):4–6. PMID: 32320270. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
44. Lund L.C., Kristensen K.B., Reilev M. et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLOS Med* 2020;17(9):1003308. PMID: 32898149. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003308.
45. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. 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. PMID: 32471903. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
46. Carey M.A., Bradbury J.A., Rebollos Y.D. et al. Pharmacologic Inhibition of COX-1 and COX-2 in Influenza A Viral Infection in Mice. *PLoS* 2010;5(7):11610. PMID: 20657653. DOI: 10.1371/journal.pone.0011610.
47. Lee S.M.Y., Cheung C.Y., Nicholls J.M. et al. Hyperinduction of Cyclooxygenase-2-Mediated Proinflammatory Cascade: A Mechanism for the Pathogenesis of Avian Influenza H5N1 Infection. *J Infect Dis* 2008;198(4):525–35. PMID: 18613795. DOI: 10.1086/590499.
48. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W. et al. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2018;21(11):2022–37. PMID: 29559013. DOI: 10.1017/S1368980018000551.
49. Michalska-Kasiczak M., Sahebra A., Mikhailidis D.P. et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – A systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol* 2015;178:111–6. PMID: 25464233. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.118.
50. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ* 2020;1252. PMID: 32217607. DOI: 10.1136/bmj.m1252.
51. Lemire J.M., Adams J.S., Kermani-Arab V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985;134(5):3032–5. PMID: 3156926.

52. Demir M., Demir F., Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol* 2021;93(5):2992–9. PMID: 33512007. DOI: 10.1002/jmv.26832.
53. Youssef D.A., Ranasinghe T., Grant W.B. et al. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. *Dermatoendocrinol* 2012;4(2):167–75. PMID: 22928073. DOI: 10.4161/derm.20789.
54. Grant W., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988. PMID: 32252338. DOI: 10.3390/nu12040988.
55. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии* 2016;4:60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. Russian association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endocrinologii* = *Problems of Endocrinology* 2016;62(4):60–84. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201662460-84.
56. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus – COVID-19: what can we do to minimize risks. *Eur J Biom Pharm Sci* 2020;7(3):432–8. URL: [https://www.researchgate.net/publication/340102912\\_Global\\_epidemic\\_of\\_coronaviruses-COVID-19\\_What\\_can\\_we\\_do\\_to\\_minimize\\_risks\\_-\\_EJBPS/link/5e78eb434585158bd50069f3/download](https://www.researchgate.net/publication/340102912_Global_epidemic_of_coronaviruses-COVID-19_What_can_we_do_to_minimize_risks_-_EJBPS/link/5e78eb434585158bd50069f3/download).
57. Инструкция по медицинскому применению Алфлутоп. Регистрационный номер П N012210/01 от 26.03.2017. [Instructions for medical use of Alflutop. Registration number P N012210/01 от 26.03.2017.].
58. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология* 2020;14(4):111–24. [Karateev A.E. Bioactive concentrate of small marine fish: evaluation of the effectiveness and safety of the drug based on the analysis of 37 clinical studies. *Modern rheumatology* 2020;14(4):111–24. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
59. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп): 25 лет в России — исследования и практические выводы. *Эффективная фармакотерапия* 2021;17(7):6–12. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A. Application of bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop preparation): 25 years in Russia — research and practical conclusions. *Effective pharmacotherapy* 2021;17(7):6–12. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-6-12.
60. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология* 2021;59(3):239–54. [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory rheumatic diseases. Recommendations of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Scientific and practical rheumatology* 2021;59(3):239–54. (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-239-254.
61. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология* 2019;13(3):51–59. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. A multicenter prospective randomized study of the efficacy and safety of the drug Alflutop in an alternating mode compared with the standard mode. Message 1: evaluation of the effectiveness of the drug in various application schemes. *Modern rheumatology* 2019;13(3):51–59. (In Russ.)].
62. Lau H.M.C., Ng G.Y.F., Jones A.Y.M. et al. A randomised controlled trial of the effectiveness of an exercise training program in patients recovering from severe acute respiratory syndrome. *Aust J Physiother* 2005;51(4):213–9. PMID: 16321128. DOI: 10.1016/s0004-9514(05)70002-7.

#### Вклад авторов:

Шостак Н.А.: утверждение финального варианта статьи;  
 Клименко А.А.: научная консультация;  
 Демидова Н.А.: дизайн статьи, поиск источников литературы, написание текста;  
 Кондрашов А.А.: научная консультация;  
 Андрияшкина Д.Ю.: написание текста, поиск источников литературы;  
 Саакян Ю.М.: написание текста, поиск источников литературы;  
 Вараксин Г.А.: поиск источников литературы;  
 Тарантина А.Ю.: поиск источников литературы.

#### Authors' contribution:

Shostak N.A.: approval of the final version of the article;  
 Klimenko A.A.: scientific consultation;  
 Demidova N.A.: article design, search for literary sources, text writing;  
 Kondrashov A.A.: scientific consultation;  
 Andriyashkina D.Yu.: text writing, search for literary sources;  
 Sahakyan Yu.M.: text writing, search for literary sources;  
 Varaksin G.A.: search for literary sources;  
 Tarantina A.Yu.: search for literary sources.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>  
 А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
 Н.А. Демидова / N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>  
 Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Ю.М. Саакян / Y.M. Saakyan: <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>

Г.А. Вараксин / G.A. Varaksin: <https://orcid.org/0000-0002-7932-6323>

А.Ю. Тарантина / A.Yu. Tarantina: <https://orcid.org/0000-0001-6528-9093>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was conducted without sponsorship.