

Септальный панникулит как проявление COVID-19: собственные данные

Егорова О.Н.¹, Голоева Р.Г.¹, Абдулганиева Д.И.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Цель исследования — изучить клинические и лабораторные особенности узловой эритемы (УЭ) в когорте больных COVID-19, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. В течение 2020–2021 гг. исследован 21 пациент (18 женщин и 3 мужчины, средний возраст 43,2±11,4 года) с УЭ и полиартралгиями/артритами. В зависимости от времени развития УЭ и суставного синдрома, ассоциированных с COVID-19, пациенты были разделены на три группы: 1) до 4 нед — острый COVID (симптомы, потенциально связанные с инфекцией); 2) от 4 до 12 нед — продолжающийся симптоматический COVID и 3) более 12 нед — постковидный синдром (сохраняющиеся стойкие симптомы, не связанные с альтернативным диагнозом). Всем пациентам проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ суставов и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а также (в 9 случаях) патоморфологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки из области узла.

Результаты и обсуждение. На основании данных анамнеза COVID-19 в исследуемой когорте имел легкую (у 13 пациентов) и среднюю (у 8) степень тяжести. Двое больных (21 года и 23 лет) с легкой степенью тяжести заболевания на 2-е — 3-и сутки развития респираторного симптома впервые отметили красные болезненные (45 мм по визуальной аналоговой шкале) узлы на голених и полиартралгии. У 9 (52,3%) пациентов, преимущественно с легким течением, аналогичные изменения кожи выявлены через 24,5±7,6 сут после купирования активного COVID-19, т. е. в период продолжающегося симптоматического COVID. У 8 (38%) пациентов, в том числе у 6 со средней степенью тяжести болезни, узлы возникали через 85,6±12,3 сут, что соответствовало постковидному синдрому.

На момент осмотра жалобы на кожные высыпания и боль в суставах предъявляли 100 и 71,4% пациентов соответственно. Одышка, слабость, кашель, потливость и миалгии беспокоили 67% больных. Повышение температуры тела до субфебрильной наблюдалось у 5 (24%) пациентов, преимущественно при продолжающемся симптоматическом COVID (3 больных). В подавляющем большинстве случаев (86%) УЭ располагалась на передней и латеральной поверхностях голених, реже — на задней и медиальной поверхностях. Примечательно, что поражение более 50% поверхности нижних и верхних конечностей ассоциировалось с количеством узлов ($p < 0,02$), уровнем СРБ ($p < 0,03$) и постковидным синдромом ($p < 0,2$). У 15 (71,4%) больных имелись признаки артралгий, преимущественно голеностопных (80%) и коленных (53,3%) суставов.

При лабораторном исследовании медиана СОЭ составила 34 [12; 49] мм/ч, уровня СРБ — 9 [2; 32] мг/л. Результаты полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 были негативными у всех пациентов. В 100% случаев выявлены антитела IgG и в 52,3% — IgM к вирусу SARS-CoV-2. При КТ органов грудной клетки 5% поражения легких определялось у 43% больных, от 5 до 25% — у 57,1%, из них у 8 (38%) больных с постковидным синдромом. При патоморфологическом исследовании узлов отмечены признаки септального панникулита.

Заключение. При развитии УЭ, ассоциированной с SARS-CoV-2, важно вовремя заподозрить постинфекционное проявление на основании клинической картины заболевания и определить объем дальнейшего обследования и адекватное лечение.

Ключевые слова: пост-COVID; септальный панникулит; узловая эритема; поражение суставов.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Голоева РГ, Абдулганиева ДИ. Септальный панникулит как проявление COVID-19: собственные данные. Современная ревматология. 2021;15(4):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-31-37

Septal panniculitis as manifestation of COVID-19: own data

Egorova O.N.¹, Goloeva R.G.¹, Abdulganieva D.I.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia

Objective: to study the clinical and laboratory features of erythema nodosum (EN) in a cohort of patients with COVID-19 referred to a rheumatological center.

Patients and methods. During 2020–2021 years 21 patients (18 women and 3 men, mean age 43.2±11.4 years) with EN and polyarthralgia/arthritis were examined. Depending on the time of EN and articular syndrome associated with COVID-19 development, patients were divided into three groups: 1) up to 4 weeks — acute COVID (symptoms potentially associated with infection); 2) from 4 to 12 weeks — ongoing

ing symptomatic COVID and 3) more than 12 weeks – post-COVID syndrome (persistent symptoms not associated with an alternative diagnosis). All patients underwent a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, including ultrasound of the joints and chest computed tomography (CT), as well as pathomorphological examination of skin and subcutaneous adipose tissue from the site of the node (in 9 cases).

Results and discussion. Based on the anamnesis data, COVID-19 in the study cohort had mild (in 13 patients) and moderate (in 8) severity. Two patients (21 years old and 23 years old) with mild severity of the disease noted red painful (45 mm on the visual analogue scale of pain) nodes on the legs and polyarthralgia for the first time on the 2nd – 3rd day from respiratory symptoms onset. In 9 (52.3%) patients, mainly with a mild course, similar skin changes were detected 24.5 ± 7.6 days after active COVID-19 relieve, i.e. during the period of ongoing symptomatic COVID. In 8 (38%) patients, including 6 with moderate severity of the disease, the appearance of nodes was noted after 85.6 ± 12.3 days, which corresponded to the post-COVID syndrome.

At the time of examination, complaints of skin rashes and joint pain were reported in 100 and 71.4% of patients, respectively. 67% of patients had shortness of breath, weakness, cough, sweating and myalgia. Subfebrile fever had 5 (24%) patients, mainly with ongoing symptomatic COVID (3 patients). In the overwhelming majority of cases (86%), EN was located on the anterior and lateral surfaces of shins, less often on the posterior and medial surfaces. It is noteworthy that the affection of more than 50% of the surface of the lower and upper extremities was associated with the number of nodes ($p < 0.02$), the level of CRP ($p < 0.03$) and the presence of post-COVID syndrome ($p < 0.2$). Fifteen (71.4%) patients had arthralgias, mainly of ankle (80%) and knee (53.3%) joints.

Laboratory abnormalities included: median ESR was 34 [12; 49] mm/h, CRP level – 9 [2; 32] mg/l. The results of the polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 were negative in all patients. In 100% of cases IgG antibodies to SARS-CoV-2 were detected and in 52.3% – IgM antibodies. On chest CT 5% lung affection was detected in 43% of patients, 5–25% lesion in 57.1% of patients, 8 (38%) of whom were with post-COVID syndrome. Pathomorphological examination of the nodes showed signs of septal panniculitis.

Conclusion. When EN, associated with SARS-CoV-2 appears it is important to suspect a post-infectious manifestation in time, based on the clinical picture of the disease and to determine the scope of further examination and adequate treatment.

Key words: post-COVID; septal panniculitis; erythema nodosum; joint affection.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Goloeva RG, Abdulganieva DI. Septal panniculitis as manifestation of COVID-19: own data. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-31-37

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, сопровождается беспрецедентной заболеваемостью и высокой летальностью. Персистенция поражения многих систем, включая суставы и кожу [1–3], или развитие новых симптомов после респираторного симптома COVID-19 является общепризнанной проблемой [4, 5]. В настоящее время принято выделять острую инфекцию, или острый COVID, когда симптомы заболевания определяются в течение 4 нед; продолжающийся симптоматический COVID длительностью от 4 до 12 нед и постковидный синдром, характеризующийся сохраняющимися более 12 нед и не связанными с альтернативным диагнозом симптомами, появившимися во время или после перенесенного COVID-19 [6–10].

Поражение опорно-двигательной системы отмечается при многих вирусных инфекциях, спектр которых варьируется от артралгий до хронического артрита [11]. Так, суставной синдром может быть вызван гепатитом С и несколькими эндемичными альфа-вирусами (такими как вирусы Чикунгунья, Росс-Ривер, Барма Форест, Синдбис, О'ньонг'ньонг и Маяро), моноартрит – парвовирусом В19 или краснухой [11]. Напротив, при коронавирусах обычно возникают артралгии и миалгии, у пациентов с COVID-19 они отмечаются соответственно в 15 и 44% случаев [12–14].

Истинная частота кожных проявлений при COVID-19 неизвестна, но некоторые авторы отмечают, что при этой инфекции частота развития экзантемы, livedo reticularis, urticarial, reticular и maculopapular составляет до 20,4% [2, 15, 16], что, как полагают, связано с микроэмболическим поражением сосудов [17].

Дерматологические изменения встречаются на разных стадиях воспалительного процесса и не коррелируют с тяжестью заболевания [15]. Однако M. Gottlieb и B. Long [18] сообщили о случаях поражения кожи через несколько дней

после появления респираторного симптома, что, вероятно, обусловлено воздействием вируса через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который присутствует во многих органах, включая кожу [2].

Одним из уникальных сочетаний поражения суставов и кожи с подкожной жировой клетчаткой (ПЖК), обусловленных преимущественно инфекционным триггером, является септальный панникулит в виде узловатой эритемы (УЭ). Этот синдром панникулита представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа, возникающую в результате различных причин (инфекции, саркоидоз, аутоиммунные заболевания, прием лекарственных препаратов, воспалительные заболевания кишечника, беременность, злокачественные новообразования и др.) [19].

УЭ чаще встречается у женщин, независимо от возраста [20, 21]. Хотя УЭ – нередкое заболевание с выразительной клинической картиной, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции его этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии.

УЭ характеризуется поражением кожи в виде резко болезненных мягких единичных (до 5) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся преимущественно на голенях, реже на бедрах и предплечьях. Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры тела, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Типичной для УЭ является цветовая динамика поражений кожи – от бледно-красной до желто-зеленой («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов [19–21].

В литературе, несмотря на значительное количество наблюдений COVID-19, имеются единичные описания случаев УЭ, обусловленной данной инфекцией [22–24]. Учитывая отсутствие информации о прогностической значимости

и течения УЭ у пациентов с COVID-19, несомненный интерес представляет изучение этого синдрома в когорте пациентов ревматологического центра.

Цель исследования — изучение клинических и лабораторных особенностей УЭ у больных COVID-19, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. В исследование включен 21 пациент (18 женщин и 3 мужчин, средний возраст $43,2 \pm 11,4$ года) после перенесенного COVID-19, находившийся на амбулаторном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2020–2021 гг. Большинство пациентов обратились в клинику института по поводу болезненных воспалительных узлов на верхних или нижних конечностях и суставного синдрома с направительным диагнозом «узловая эритема» или «панникулит».

У всех участников исследования получено информированное согласие на участие в нем.

В зависимости от времени развития УЭ и суставного синдрома, ассоциированных с COVID-19, в соответствии с классификациями T. Greenhalgh и соавт. [6], A.T. Chan и соавт. [7], M. Dani и соавт. [8] и W. Shah и соавт. [10] выделены следующие периоды заболевания: до 4 нед — потенциально связанный с инфекцией; от 4 до 12 нед — продолжающийся симптоматический COVID (постострый COVID) и более 12 нед — постковидный синдром (длительный COVID) со стойкими и не связанными с альтернативным диагнозом симптомами.

При характеристике поражения кожи оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность болезненности при пальпации, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя.

Лабораторные и инструментальные исследования, выполненные в соответствии с единым алгоритмом, включали: стандартные клинические методы, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), определение уровня антител IgG и IgM к SARS-CoV-2, вирусу иммунодефицита человека, а также гепатитов В и С, антистрептолизина О, антител IgG и IgM к *Herpesviridae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, уровня АПФ, сывороточной концентрации α_1 -антитрипсина, амилазы, липазы, трипсина, креатинфосфокиназы, СРБ, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к Scl-70, ревматоидного фактора, IgM, IgA, IgG, IgG4. Кроме того, проводили туберкулиновую кожную пробу, УЗИ суставов и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. У 9 пациентов с атипичной кожной карти-

ной УЭ потребовалось патоморфологическое исследование биоптатов кожи и ПЖК из области узла.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По данным анамнеза в исследуемой когорте инфекция COVID-19 имела легкое (у 13 пациентов) и средней степени тяжести (у 8) течение. Двое больных (21 года и 23 лет) с легкой степенью тяжести заболевания на 2-е — 3-и сутки развития респираторного синдрома впервые отметили красные болезненные (45 мм по ВАШ боли) узлы на голенях и полиартралгии. У 9 (52,3%) пациентов, также преимущественно с легкой степенью заболевания, аналогичные изменения кожи и ПЖК выявлены через $24,5 \pm 7,6$ сут после купирования активной коронавирусной инфекции, т. е. в период продолжающегося симптоматического COVID [6, 10]. У 8 (38%) пациентов, в том числе у 6 со средней степенью тяжести болезни, узлы возникли через $85,6 \pm 12,3$ сут, что соответствовало постковидному синдрому [7, 8, 10]. В первые 3 нед заболевания полиартралгии и артрит, в основном голеностопных и/или коленных суставов, выявлены в 38 и 19% случаев соответственно, тогда как в период продолжающегося симптоматического COVID — в 57,1 и 38%. У 7 (33,3%) пациентов суставные проявления предшествовали возникновению УЭ. Медиана продолжительности поражения суставов составляла 1,2 [0,2; 3,2] мес. Статистически значимых различий в развитии УЭ и поражения суставов в зависимости от возраста и гендерных особенностей не выявлено.

На момент осмотра жалобы на кожные высыпания и боль в суставах предъявляли 100 и 71,4% пациентов соответственно. Одышка, слабость, кашель, потливость и миалгии беспокоили 67% больных. Повышение температуры тела до субфебрильной отмечено у 5 (24%) пациентов, преимущественно в период постострого COVID (3 больных).

В подавляющем большинстве случаев (86%) УЭ располагалась на передней и латеральной поверхностях голени, реже — на задней и медиальной поверхностях (рис. 1). У 38% больных УЭ локализовалась на бедрах, у 28,5% — на предплечьях. В 67% случаев имелся симметричный характер высыпаний. Размер узлов составлял от 1,5 до 10 см, их среднее число — $11,4 \pm 7,2$. У 43% больных узлы сливались в конгломераты. Интенсивность боли по ВАШ достигала $42,6 \pm 19,4$ мм. Примечательно, что поражение более 50% поверхности нижних и верхних конечностей ассоциировалось с количеством узлов ($p < 0,02$), уровнем СРБ ($p < 0,03$) и постковидным синдромом ($p < 0,2$).

Признаки поражения суставов имелись у 15 (71,4%) больных: артрал-



Рис. 1. Пациентка М., 54 лет, распространенная УЭ (белые стрелки) и пролиферация голеностопных суставов (черные стрелки) при постостром COVID

Fig. 1. Patient M., 54 years old, with post-acute-COVID, widespread EN (white arrows) and proliferation of the ankle joints (black arrows)

гии голеностопных суставов – у 80%, коленных – у 53,3%, лучезапястных – у 27%, плечевых – у 27% и мелких суставов кистей – у 13,3%. Периартикулярные изменения голеностопных и коленных суставов выявлены в 73,3 и 33,3% наблюдений соответственно. У 38% больных поражение суставов было асимметричным. Интенсивность боли в суставах по ВАШ составила в среднем $48,3 \pm 21,6$ мм. Миалгии носили, как правило, интермиттирующий и симметричный характер. Значимых различий в поражении суставов в зависимости от периода COVID-19 не обнаружено, что, вероятно, обусловлено малой выборкой больных.

При лабораторном исследовании медиана СОЭ равнялась 34 [12; 49] мм/ч, уровня СРБ – 9 [2; 32] мг/л. Примечательно, что уровень СРБ, в 2 раза превышавший норму, ассоциировался с числом узлов ($p < 0,02$), преимущественно у больных со сливным характером высыпаний ($p < 0,05$) и суставным синдромом ($p < 0,03$), у всех больных с постковидным синдромом. В единичных наблюдениях отмечалось повышение содержания трансаминаз. Уровень простого и ионизированного кальция, как и все иммунологические показатели, был в пределах нормы. Ни у одного больного не выявлен повышенный уровень АПФ. В общем анализе мочи патологических изменений не обнаружено. Результаты пробы Манту или диаскинтеста во всех случаях были отрицательными. У всех пациентов результаты ПЦР на SARS-CoV-2 были негативными. В 100% наблюдений выявлены антитела IgG и в 52,3% – IgM к вирусу SARS-CoV-2. У 29% больных отмечено повышение в 2,5 раза уровня антител IgG при отсутствии антител IgM к *Herpesviridae*. В 19% случаев был повышен титр антистрептолизина-О до 400 Ед/мл. Увеличения уровня антител IgG и IgM к вирусу иммунодефицита человека, гепатитам В и С, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* не зарегистрировано.

При УЗИ суставов признаки артрита не выявлены, имелись периартикулярные изменения в области голеностопных и коленных суставов. При КТ органов грудной клетки в 100% случаев определялись характерные признаки COVID-19: уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», преимущественно округлой формы, различной протяженности с очагами консолидации, в периферических и кортикальных отделах (рис. 2). У 62% больных диагностировано ≤ 3 очага уплотнений по типу «матового стекла» с максимальным размером < 3 см. У 8 (38%) больных отмечалось до 4 участков уплотнений по типу «матового стекла» диаметром < 5 см в сочетании с очагами консолидации. Количественное увеличение внутригрудных лимфатических узлов выявлено у 3 (14,2%) больных. Вовлечение в патологический процесс $< 5\%$ легких отмечено у 43% больных, а от 5 до 25% – у 57,1%, из них у 8 больных с постковидным синдромом.

По данным патоморфологического исследования узлов во всех 9 случаях отмечены признаки септальной панникулита: воспаление соединительнотканного септа с густой инфильтрацией из мелких лимфоцитов (80%) и скопление эпителиоидных клеток (гранулема Мишера).

Перед обращением в НИИР им. В.А. Насоновой 38% больных получали антибиотики, 43% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), преимущественно ибупрофен, и 23,8% – глюкокортикоиды (ГК) в дозе > 8 мг/сут. В 75% случаев такая терапия оказалась неэффективной. После установления диагноза УЭ лечение зависело

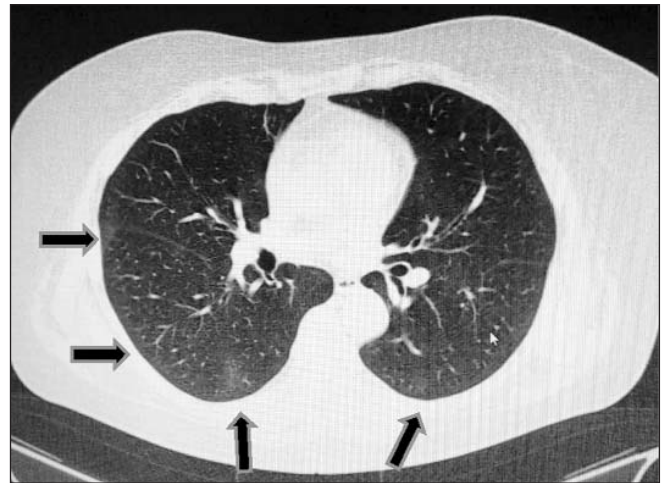


Рис. 2. КТ органов грудной клетки при длительном COVID-19. Уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», преимущественно округлой формы и различной протяженности (стрелки)

Fig. 2. Chest CT scan in patient with prolonged COVID-19. Lung tissue «glass opacity» lesions, predominantly round shaped of varying length (arrows)

от выраженности клинических, лабораторных симптомов и данных КТ органов дыхания. Все больные принимали этилметилгидроксипиридина сукцинат (500 мг/сут) и токоферола ацетат (400 мг/сут), 71,4% пациентов – НПВП, как правило, ингибиторы циклооксигеназы 2. В 57,1% случаев проводилась терапия гидроксихлорохином (600 мг/сут), в 43% – ГК. Через $4,7 \pm 1,2$ нед положительная динамика со стороны легких и клинико-лабораторных показателей наблюдалась у 18 (86%) пациентов. У 3 (14,2%) больных сохранялись рецидивирующая УЭ и артралгии в области голеностопных суставов, что потребовало коррекции терапии с включением гидроксихлорохина и ГК по 4 мг/сут.

Обсуждение. В настоящее время становится все более очевидным, что многие пациенты, выздоровевшие после острой фазы инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, имеют циклические стойкие симптомы [25]. Они варьируются от кашля и одышки до усталости, головной боли, поражения кожи, сердечбиения, боли в груди и суставах, физических ограничений, депрессии и бессонницы и затрагивают людей разного возраста. Нет ничего нового в том, что у тяжелых больных функциональные ограничения часто сохраняются в течение длительного времени после выписки из больницы, во многих случаях – на протяжении ряда лет. Последствия COVID-19 могут отмечаться у некоторых пациентов более 6 мес, что представляет серьезную проблему для здравоохранения [26].

В нашем исследовании развитие УЭ и суставного синдрома было ассоциировано с тремя периодами COVID-19 [6–8]: у 2 пациентов – с потенциально связанным с инфекцией; у 11 – с продолжающимся симптоматическим COVID и у 8 – с постковидным синдромом. Однако в марте 2021 г. С. Fernandez-de-las-Penas и соавт. [9] представили новую классификацию развития пост-COVID-симптомов и синдромов в зависимости от времени: потенциально связанные с инфекцией симптомы – до 4–5-й недели; пост-COVID-симптомы («post-COVID symptoms») – с 5-й по 12-ю неделю; длительные пост-COVID-симптомы («long post-COVID

symptoms») — с 12-й по 24-ю неделю и стойкие пост-COVID-симптомы («persistent post-COVID symptoms»), длящиеся более 24 нед. Согласно данной классификации, у большинства наших пациентов симптомы возникли в острый (у 10) и длительный (у 7) пост-COVID-периоды, а стойкие пост-COVID-симптомы выявлены только 1 больного. Таким образом, развитие УЭ и вовлечение в воспалительный процесс суставов фиксировались максимально от 3—5 до 12 нед в пост-COVID-период. Полученный результат согласуется с выводом работы В. Лага и соавт. [27], которые отметили значительное ухудшение состояния пациентов в течение 5 нед после заражения.

Несмотря на различные временные рамки пост-COVID, наши данные подтверждают версию S. Recalcati [15], что развитие дерматологических изменений не зависит от стадии инфекции. Однако другие авторы наблюдали возникновение УЭ в течение первых 2–8 дней после появления респираторного синдрома [22–24].

Неоднозначно мнение исследователей о формировании суставного синдрома с преимущественным вовлечением голеностопных и коленных суставов, ассоциированного с COVID-19. Одни авторы отмечают возникновение реактивного артрита на 8–15-й день заболевания [28–30], другие сообщают о случаях развития артрита коленного сустава и двустороннего артрита голеностопных суставов через несколько дней после разрешения COVID-19 [31, 32]. Наши результаты не исключают появления реактивного артрита в первые 3 нед болезни, но в 57,1% случаев поражение суставов зафиксировано в пост-COVID-период.

Интересные данные мы получили при анализе степени тяжести заболевания и течения постинфекционных симптомов. Как следует из анамнеза, в 62% случаев заболевание соответствовало легкой и в 38% — средней степени тяжести, что ассоциировалось с КТ-признаками вовлечения в патологический процесс легких: <5% поражения — у 43% больных и от 5 до 25% — у 57,1%. Большинство пост-COVID-симптомов, таких как УЭ, боль в суставах и мышцах, слабость, можно классифицировать как легкие [33]. Таким образом, наблюдалась связь между тяжестью течения COVID-19 и постсимптомами болезни. Аналогичные результаты получены М. Камал и соавт. [33] при анализе 287 пациентов с COVID-19.

В настоящее время в МКБ-10 внесены дополнения в связи с появлением новых данных, касающихся течения и последствий COVID-19. Добавлены коды U08.9 — ранние

эпизоды коронавирусного заболевания как подтвержденного, так и потенциального, влияющие на здоровье человека, и U09.9 — состояние после перенесенного COVID-19.

Возникновение мультиорганных осложнений тоже не является неожиданным, учитывая, что COVID-19 инициирует развитие многих иммунных реакций [34]. Известно, что инфицирование SARS-CoV-2 характеризуется высокими уровнями цитокинов, в том числе интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 6, 7, 10 и 17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли α (ФНО α), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и др., а также хемокинов (CCL 1, 3, 5, 8 и пр.) [35, 36]. Впоследствии происходит системная активация клеток воспалительного ответа, сопровождающаяся прогрессирующим нарастанием продукции цитокинов с дальнейшим формированием «порочного круга» [37]. У пациентов с УЭ описаны полиморфизмы генов антагониста рецептора ИЛ1 и ИЛ6 [38, 39], а также высокий уровень ИЛ6 [40], что может привести к большей предрасположенности к развитию синдрома. Повышенный уровень ИЛ17, ключевого цитокина в патогенезе псориатического артрита [35], участвующего и в патогенезе реактивного артрита у больных с COVID-19 [41], вероятно, обусловлен увеличением количества циркулирующих Т-хелперов, ответственных за экспрессию ИЛ17 и других провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ22, ФНО α) [42].

Выявленные иммунологические нарушения могут сохраняться несколько месяцев, но пока неясно, как это связано с развитием пост-COVID-симптомов. Поэтому представляется интересным применение у данной когорты пациентов вакцины против COVID-19, которая, по-видимому, будет воздействовать на оставшийся вирус или его фрагменты, прерывая разрушительный иммунный ответ или каким-то другим способом «перезагружая» ответ организма.

Заключение. Наше сообщение о септальном паникулите, который является проявлением COVID-19, — это лишь маленький фрагмент гораздо более сложной картины заболевания. Для оценки временных периодов, клинических симптомов и терапевтических подходов при этой инфекции требуется координация действий врачей разных специальностей. Задача ревматолога — на основании клинической картины заболевания вовремя заподозрить постинфекционные проявления и определить объем дальнейшего обследования и адекватное лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Aug; 16(8):465-70. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z. Epub 2020 Jun 19.
- Li My, LIL, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
- Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-7. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. 2020 Aug 25; 324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Mendelson M, Nel J, Blumberg L, et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 2020 Nov 23;111(1):10-2. doi:10.7196/SAMJ.2020.v111i11.15433.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
- Chan AT, Drew DA, Nguyen LH, et al. The Coronavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A call to action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Jul;29(7): 1283-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0606. Epub 2020 May 5.
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strate-

- gies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896. Epub 2020 Nov 26.
9. Fernandez-de-las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, et al. Florencio, Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 5; 18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621.
10. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021 Jan 22; 372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136.
11. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2016 Apr;16(2):129-34. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129.
12. Friedman N, Alter H, Hindiyeh M, et al. Human coronavirus infections in Israel: epidemiology, clinical symptoms and summer seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses*. 2018 Sep 21;10(10):515. doi: 10.3390/v10100515.
13. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1063-77. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0. Epub 2020 Mar 4.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
15. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19; a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
16. Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-7. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10.
17. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, et al. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient Livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83(2):700. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.018. Epub 2020 Apr 10.
18. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1715-21. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011. Epub 2020 Jun 6.
19. Егорова ОН, Белов БС. Панникулиты в практике дерматовенеролога и интерниста. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78-83. [Egorova ON, Belov BS. Panniculitis in the practice of a dermatovenerologist and internist. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):78-83. (In Russ.)].
20. Rebsamen U, Guenova E, Vallelia F. CME: Erythema nodosum. *Praxis (Bern 1994)*. 2017 Sep;106(18):973-9. doi: 10.1024/1661-8157/a002775.
21. Golisch KB, Gottesman SP, Segal RJ. Compression stockings as an effective treatment for erythema nodosum: Case series. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Sep 29;3(4):231-3. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.09.001. eCollection 2017 Dec.
22. Suter P, Mooser B, Pham Huu Thien HP. Erythema nodosum as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 8;13(7):e236613. doi: 10.1136/bcr-2020-236613.
23. Ordieres-Ortega L, Toledo-Samaniego N, Parra-Virto A, et al. Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13658. doi: 10.1111/dth.13658. Epub 2020 Jun 15.
24. Sipfle N, Bridwell RE, Roper J. Erythema nodosum-like rash in a COVID-19 patient: A case report. *Am J Emerg Med*. 2021 Feb;40:227.e1-227.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.063. Epub 2020 Jul 30.
25. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology*. 2020 Sep 29;95(13):559-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000010640. Epub 2020 Aug 11.
26. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
27. Lara B, Carnes A, F Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol*. 2020 Sep;27(9):1744-7. doi: 10.1111/ene.14339. Epub 2020 Jun 24.
28. Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 26;annrheumdis-2020-218281. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218281. Online ahead of print.
29. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):192-3. doi: 10.1002/jmv.26296. Epub 2020 Jul 19.
30. De Stefano L, Rossi S, Montecucco C, Bugatti S. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 4;annrheumdis-2020-218520. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218520. Online ahead of print.
31. Liew IY, Mak TM, Cui L, et al. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol*. 2020 Oct;26(7):295-300. doi: 10.1097/RHU.0000000000001116.
32. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020 Aug;6(2):e001350. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001350.
33. Kamal M, Omirah MA, Hussein A, Haitham Saeed H. Assessment and characterization of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746. Epub 2020 Nov 3.
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
35. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537. Epub 2020 Apr 3.
36. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
38. Amoli MM, Miranda-Fillooy JA, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Interleukin-1 Beta Gene Polymorphism in Patients With Biopsy-Proven Erythema Nodosum. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2011;29(1 Suppl 64):S131-2. Epub 2011 May 11.
39. Amoli MM, Miranda-Fillooy JA, Fernandez-Diaz ML, et al. Interleukin-6 Promoter Polymorphism at Position -174 in Biopsy-Proven Patients With Erythema Nodosum From a Defined Population. *Clin Exp Rheumatol*. May-Jun 2008;26(3 Suppl 49):S155-6.
40. De Simone C, Caldarella G, Scaldaferrri F, et al. Clinical, Histopathological, and Immunological Evaluation of a Series of Patients with Erythema Nodosum. *Int J Dermatol*. 2016 May;55(5):e289-94. doi: 10.1111/ijd.13212. Epub 2016 Feb 24.
41. Wendling D, Verhoeven F, Chouk M, Prati C. Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis? *Joint Bone Spine*. 2021 Jan;88(1):105086. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105086. Epub 2020 Oct 27.
42. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):345-6. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2021/10.07.2021/13.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научного исследования «Иновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний» (№0397-2020-0006).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic diseases» (№0397-2020-0006).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Голова Р.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>