

# Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19

Ахмеджанова Л.Т.<sup>1</sup>, Остроумова Т.М.<sup>1</sup>, Солоха О.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и <sup>2</sup>Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожневникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1,2</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, является мультиорганным и вовлекает практически все органы и системы. Миалгии и артралгии, в частности боль в спине, являются частым симптомом COVID-19 и могут наблюдаться как в дебюте заболевания, так и в постковидном периоде. Причиной поражения мышц и суставов может являться как системное воспаление, так и непосредственное повреждение вирусом. При скелетно-мышечной боли наиболее часто назначают нестероидные противовоспалительные препараты, однако их применение у пациентов, заболевших COVID-19, требует осторожности с учетом как сопутствующих заболеваний, так и возможных осложнений вирусной инфекции. В обзоре обсуждаются клинические варианты и патогенетические механизмы повреждения суставов и мышц на фоне COVID-19, а также тактика ведения пациентов с болевыми скелетно-мышечными синдромами.

**Ключевые слова:** скелетно-мышечная боль; миалгии; артралгии; остеоартрит; SARS-CoV-2; COVID-19; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак.

**Контакты:** Луиза Талгатовна Ахмеджанова; [luiziana78@mail.ru](mailto:luiziana78@mail.ru)

**Для ссылки:** Ахмеджанова ЛТ, Остроумова ТМ, Солоха ОА. Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):96–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-96-101

## Management of patients with pain syndromes associated with COVID-19

Akhmedzhanova L.T.<sup>1</sup>, Ostroumova T.M.<sup>1</sup>, Solokha O.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine and <sup>2</sup>A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1,2</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The disease caused by the SARS-CoV-2 virus is multi-organ and involves almost all organs and systems. Myalgias and arthralgias and, in particular, back pain are common symptoms of COVID-19 and can be observed both at the onset of the disease and in the postcovid period. The causes of muscle and joint damage include both systemic inflammation and direct viral injury. Traditionally, musculoskeletal pain is treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. However, using this drug class in patients with COVID-19 requires caution due to the presence of comorbid diseases and possible complications of viral infection. The review discusses clinical variants and pathophysiological mechanisms of joints and muscles damage in patients with COVID-19 and treatment tactics for patients with musculoskeletal pain.

**Keywords:** musculoskeletal pain; myalgia; arthralgia; osteoarthritis; SARS-CoV-2; COVID-19; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac.

**Contact:** Luiza Talgatovna Akhmedzhanova; [luiziana78@mail.ru](mailto:luiziana78@mail.ru)

**For reference:** Akhmedzhanova LT, Ostroumova TM, Solokha OA. Management of patients with pain syndromes associated with COVID-19. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):96–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-96-101

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), повлияла на жизнь и здоровье людей во всем мире. С самого начала пандемии врачи проводят анализ характерных симптомов заболевания и возможных механизмов их возникновения, однако остается еще много вопросов, в частности, о частоте, характере и механизмах развития скелетно-мышечных болевых синдромов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Боли различной локализации (головная боль, боль в спине, миалгии, артралгии) могут наблюдаться как в остром периоде болезни, так и в постковидном периоде. Частота головной боли состав-

ляет 6–21%, боли в спине – 7–45%, в суставах – 10–59% [1–3]. Факторы риска развития скелетно-мышечной боли у пациентов, перенесших COVID-19, изучены крайне мало, однако имеются данные об ассоциации миалгии и артралгии с высоким индексом массы тела [1].

Нередко наличие болевых синдромов у пациентов не получает должного внимания со стороны врачей, усилия которых направлены на купирование патологических процессов и предотвращение серьезных осложнений COVID-19. Однако интенсивные боли у пациентов с COVID-19 оказывают негативное воздействие на их каче-

ство жизни, эмоциональный статус, качество сна, реабилитацию и могут вызывать обострение имеющихся заболеваний. Поэтому важно вовремя диагностировать болевые синдромы, установить возможные причинно-следственные связи с имеющейся инфекцией COVID-19 и назначить адекватную терапию, направленную на купирование боли и предотвращение ее хронизации.

### Болевые синдромы в остром периоде COVID-19

Как и при большинстве вирусных инфекций, скелетно-мышечные боли (миалгии, артралгии, боль в спине) и головная боль часто встречаются у пациентов с COVID-19 [4]. В исследовании F. Karaarslan и соавт. [1] у 92,3% пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 на момент госпитализации присутствовал минимум один симптом скелетно-мышечной боли. Боль в спине в качестве манифестного симптома COVID-19, по результатам крупного систематического обзора и метаанализа [5], наблюдалась в 10% случаев. Наиболее часто в остром периоде пациенты отмечают миалгии, артралгии, головную боль, боль в спине (преимущественно поясничной локализации) и боль в груди. Большинство (92%) пациентов с болевыми синдромами в остром периоде COVID-19 ранее не отмечали подобных симптомов; средняя интенсивность болевого синдрома составляла 4,8 балла по визуальной аналоговой шкале [6].

**Миалгии.** Распространенность миалгий в дебюте заболевания при COVID-19 достигает 36% [7]. Среди пациентов с локализованными болями самым распространенным симптомом была миалгия в нижних конечностях [1]. Однако гораздо чаще (4–62% случаев) пациенты предъявляли жалобы на генерализованную мышечную боль [1, 6]. При этом наличие генерализованных болей в мышцах в начале заболевания потенциально может являться неблагоприятным прогностическим признаком течения и исхода COVID-19. Так, в исследовании по типу случай-контроль у пациентов с жалобами на боли в мышцах при поступлении достоверно чаще отмечались три и более остаточных симптома после перенесенного COVID-19 по сравнению с пациентами без миалгии (20 и 13%, соответственно;  $p=0,03$ ) [8]. Кроме того, наличие миалгий в начале заболевания было ассоциировано с повышенным риском развития скелетно-мышечных болей в постковидном периоде.

У пациентов с миалгиями на фоне среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 отмечалось высвобождение цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ10 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , а также повышение СОЭ и уровней лабораторных маркеров воспаления (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа), что свидетельствует о наличии генерализованной воспалительной реакции и может объяснять развитие мышечных болей [4, 9]. Цитокины стимулируют выработку простагландина  $E_2$ , а простагландин  $E_2$ , в свою очередь, обладает сенсibilизирующим влиянием на ноцицепторы, что может привести к еще большей выработке медиаторов воспаления и обуславливать развитие миалгии. Кроме того, обсуждается первичное повреждение скелетных мышц при COVID-19 [10]. Так, по данным L. Мао и соавт. [11], пациенты со скелетно-мышечными болями имели при поступлении более высокие уровни креатинкиназы, по сравнению с пациентами без миалгии.

**Артралгии.** Артралгии у пациентов с COVID-19 часто сочетаются с миалгиями, что затрудняет определение их общей распространенности в остром периоде COVID-19. Кроме того, в большинстве исследований анализировалось сочетание артралгий и миалгий как манифестных симптомов, частота которых варьировала от 9,5 до 26,6% [3, 12, 13].

Частота миалгий или артралгий у пациентов с рефрактерной пневмонией, обусловленной COVID-19, достигала 61% [14]. Чаще всего артралгии при COVID-19 возникают в коленных (41,4%), тазобедренных (27,6%), плечевых (20,7%) и голеностопных (10,3%) суставах [1, 15]. Также следует отметить, что миалгии и артралгии при COVID-19 могут предшествовать лихорадке и респираторным симптомам [15]. Интенсивность артралгий у отдельных пациентов с COVID-19 была высокой и требовала большего обезболивания в сравнении с пациентами с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата [15].

Механизм развития артралгий имеет патогенез, сходный с таковым миалгий [9]. Кроме того, еще одним вероятным механизмом может являться прямое вирусное повреждение синовиальной оболочки и развитие воспалительного процесса, опосредованное ИЛ6 [16].

### Постковидный синдром

В последнее время появляется все больше данных о так называемом «длительном COVID» (англ. long-COVID), или «постковидном синдроме» [17, 18]. Под постковидным синдромом подразумевают симптомы, которые развиваются во время или после заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, сохраняются более 12 нед и не могут быть объяснены другими причинами. Наряду с постковидной астенией и когнитивными нарушениями среди симптомов постковидного синдрома у пациентов также наблюдаются боли в мышцах и суставах. В среднем частота встречаемости миалгий и артралгий в постковидном периоде составляет 16% [17]. Считается, что основным механизмом развития скелетно-мышечных болей при постковидном синдроме является неразрешенное воспаление, связанное с возможным длительным персистированием вируса SARS-CoV-2 в организме, лимфопенией, а также повышением уровней С-реактивного белка и ИЛ6 [18].

Боли в постковидном периоде обычно развиваются в одной или нескольких мышцах, а также могут сопровождаться поражением сухожилий, фасций и связок. Продолжительность миалгий более 4 нед наблюдается у 15–21% пациентов, более 8 нед – у 6–13%, более 12 нед – у 16% пациентов [1, 17]. Под артралгией вследствие COVID-19 подразумевают боль, не связанную с артритом (без признаков воспаления), в одном или нескольких суставах. Артралгия часто сочетается с миалгией (артромиалгия). Боли в суставах у 10–15% пациентов сохраняются свыше 4 нед, а у 16–27% – более 8 нед [17].

### COVID-19 как фактор риска развития скелетно-мышечной боли и обострения хронических болевых синдромов

Пандемия, вызванная COVID-19, изменила образ жизни большинства населения, включая переход на удаленную работу, а также самоизоляцию. Принимая во внимание малоподвижный образ жизни из-за ограничений, связанных с COVID-19, а также высокую частоту болей в спине

и суставах в общей популяции, можно предположить, что их распространенность будет увеличиваться.

В одном из популяционных исследований лишь 30% участников имели хронические боли в спине до начала пандемии COVID-19, а во время пандемии боль отмечалась у 49%, что было статистически значимо связано с сидячим образом жизни ( $p \leq 0,01$ ) и отсутствием физической активности ( $p \leq 0,01$ ) [19]. Частота скелетно-мышечных болей увеличилась и среди работников здравоохранения. Так, по данным итальянского исследования, 94,9% докторов, работающих в «красной зоне», предъявляли жалобы на боль в спине. Среди них чаще всего встречались цервикалгии — у 73,4%, а также был выявлен высокий уровень тревожных и депрессивных расстройств, которые, как известно, вносят существенный вклад в процесс хронизации болевых синдромов [20].

Также возможно обострение заболеваний опорно-двигательного аппарата, имевшихся у пациента до пандемии COVID-19, как вследствие гиподинамии, так и на фоне неблагоприятного эмоционального состояния, связанного с повышенной тревогой.

#### **Тактика ведения пациентов со скелетно-мышечной болью на фоне инфекции COVID-19**

У пациентов с болями в мышцах и суставах на фоне COVID-19 следует тщательно собрать анамнез, учитывающий дату начала и продолжительность симптомов, факторы, которые облегчают, усугубляют или провоцируют боль, реакцию на обезболивающие препараты, а также заболевания, имевшиеся до инфицирования COVID-19, которые могут быть связаны с текущими болевыми синдромами. Также важно оценить и другие симптомы, особенно наличие выраженной усталости и генерализованной боли в мышцах. При подозрении на дебют иммуноопосредованных вариантов поражения мышц и суставов, например ревматоидного артрита или полимиозита, необходимы дополнительные лабораторные (определение уровня креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, антинуклеарных антител, ревмопробы и др.) и инструментальные методы исследования [17].

Для купирования болевого синдрома следует назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ранее авторами высказывалась осторожность в отношении безопасности данной группы лекарственных средств и возможного их влияния на заболеваемость и течение COVID-19 [21], однако последние исследования продемонстрировали хороший профиль безопасности и отсутствие повышения смертности у пациентов с COVID-19 на фоне приема НПВП [22]. Результаты многоцентрового проспективного исследования с участием 72 179 пациентов не выявили связи между приемом НПВП как минимум в течение 14 дней до госпитализации и тяжелыми исходами COVID-19, включая смертность, поступление в реанимацию, необходимость инвазивной вентиляции, потребность в кислороде и острое повреждение почек [23]. Таким образом, в настоящее время сделан вывод, что клиницисты не должны воздерживаться от назначения НПВП или отменять их прием у пациентов, заболевших COVID-19, при наличии показаний. Более того, обсуждается положительное влияние НПВП на течение инфекции, вызванной

COVID-19, в связи с возможным подавлением репликации вируса и купированием системного воспаления [24].

Выбор НПВП при лечении скелетно-мышечной боли основывается на наличии сопутствующих заболеваний и возможных побочных эффектах самого препарата. В то же время при лечении болевого синдрома на фоне инфекции COVID-19 есть существенные отличия в сравнении с лечением обычной скелетно-мышечной боли, так как эти боли возникли на фоне инфекционного заболевания. Поэтому в остром периоде COVID-19 лечение боли включает в себя этиологическую и патогенетическую терапию согласно существующим клиническим рекомендациям. А при выборе препарата для купирования боли следует учитывать все возможные варианты поражения внутренних органов на фоне инфекции. Известно, что SARS-CoV-2 может приводить к поражению практически всех органов и систем. Одним из ведущих механизмов повреждения является эндотелиальная дисфункция, которая развивается вследствие патогенного влияния самого вируса и системного иммунного воспаления. Наиболее часто страдает дыхательная система, развивается пневмония. Поражение желудочно-кишечного тракта, в том числе и в начале заболевания, наблюдается в 15% случаев. Наиболее часто отмечаются тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита. Повышение печеночных ферментов наблюдалось в 19% случаев, при этом пациенты с тяжелой формой COVID-19 имели более высокие уровни аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в сравнении с пациентами с нетяжелыми формами [25]. Развитие эндотелиальной дисфункции, тромбозы, прием лекарственных препаратов, а также прямое повреждение кардиомиоцитов — все это приводит к различным вариантам поражения сердечно-сосудистой системы в виде аритмий, вирусного миокардита, сердечной недостаточности [26]. Реже страдает мочевыделительная система. По данным метаанализа, включившего 51 исследование с участием 21 531 пациента, частота развития острой почечной недостаточности составила 12,3% [27]. В связи с тем что почки являются основным органом выведения НПВП, перед назначением препаратов данной группы целесообразно провести анализ на определение уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, вопрос безопасности при выборе того или иного НПВП для лечения боли на фоне COVID-19 выходит на первое место. Одним из препаратов группы НПВП с благоприятным профилем безопасности является ацеклофенак. Это умеренно селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), популярный универсальный анальгетик, который уже много лет с успехом применяется в России и во всем мире для купирования как острой, так и хронической боли. Эффективность ацеклофенака была показана во многих исследованиях у пациентов с острой болью в спине и остеоартритами [28]. В 2017 г. был опубликован метаанализ, посвященный сравнительной эффективности и безопасности ацеклофенака и других НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам), в котором отмечены высокая эффективность препарата и более низкий риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в сравнении с другими НПВП [29].

О безопасности назначения ацеклофенака позволяют судить результаты исследования SOS (Safety Of nonSteroidal anti-inflammatory drugs) — европейского проекта по изуче-

нию популяционной частоты осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, который включил в себя все доступные исследования по оценке нежелательных явлений, вызываемых приемом НПВП, с анализом 23,8 млн исследуемых из разных стран [30]. Так, при приеме ацеклофенака отмечен наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с другими НПВП, сопоставимый с использованием высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 селекоксиба.

Повышенное тромбообразование и эндотелиальная дисфункция при COVID-19 повышают риск развития таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Назначение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 пациентам, инфицированным COVID-19, учитывая возможные риски тромбоэмболических осложнений на фоне снижения синтеза простаглицина, должно быть взвешенным. Метаанализ в рамках европейской программы SOS, который был нацелен на изучение частоты развития острого инфаркта миокарда, продемонстрировал отсутствие повышенного риска развития данного осложнения на фоне приема ацеклофенака [31]. Прием ацеклофенака приводил к небольшому увеличению риска развития ишемического инсульта, но без статистической разницы с сравнением с популяцией [32].

Оригинальным препаратом, содержащим ацеклофенак, является Аэртал®, который представлен на рынке в виде трех лекарственных форм: таблеток, саше и крема. Эффективность препарата Аэртал® при боли в спине и остеоартритах была продемонстрирована в 14 российских исследованиях, которые включили в себя 4096 участников с острой неспецифической болью в спине, остеоартритом, ревматоидным артритом, остеопоротическим переломом позвоночника. Средняя частота снижения боли на фоне приема Аэртала®, по расчетным данным (уменьшение боли от исходного уровня), составила  $52,9 \pm 15,9\%$ . При этом частота развития побочных эффектов была значительно меньше на фоне приема Аэртала® в сравнении с другими НПВП (8,8 и 20,5% соответственно) [33, 34]. Хорошую эффективность и переносимость Аэртала® подтверждают и результаты российского исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). По частоте купирования боли (59,9%) Аэртал® не уступал другим НПВП и даже превосходил многие из них [35].

Ацеклофенак, согласно официальной инструкции к препарату, имеет короткий период полувыведения (4 ч), не накапливается в организме, что приводит к уменьшению нагрузки на внутренние органы у пациентов, перенесших COVID-19. У пациентов с COVID-19 со сниженной функ-

цией печени следует снизить дозу препарата до 100 мг в сутки. При легком и умеренном нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

Глюкокортикоиды (ГК) также могут рассматриваться в качестве препаратов для локальной инъекционной терапии по показаниям. В настоящее время показано, что применение ГК при лечении тяжелых форм COVID-19 приводит к снижению 28-дневной смертности от всех причин у пациентов, получавших ГК, в сравнении с плацебо или лечением без ГК [36].

Опиоидные анальгетики используются при недостаточной эффективности других препаратов, однако отсутствие клинических исследований по оценке эффективности и безопасности опиоидов при инфицировании SARS-CoV-2 требует осторожности при их назначении.

Миорелаксанты имеют высокий уровень доказательности в лечении острой боли в спине, так как приводят к снижению рефлекторного мышечного напряжения, уменьшению боли и увеличению объема движений в позвоночнике, особенно при комбинированном назначении с НПВП [37]. Применение миорелаксантов, например толперизона (Мидокалм®), также возможно при миалгиях, которые сопровождаются мышечным напряжением.

Лечебная гимнастика представляет собой одно из наиболее эффективных направлений при ведении пациентов с острыми и хроническими неспецифическими (скелетно-мышечными) болями в спине [38, 39]. Выполнение лечебной гимнастики позволит уменьшить число обострений скелетно-мышечных болевых синдромов в период пандемии COVID-19. Пациентам с остеоартритами рекомендуются дозированная ходьба и занятия физкультурой в домашних условиях [40, 41].

### Заключение

Боли в мышцах и суставах являются частыми симптомами COVID-19 и могут наблюдаться как в дебюте заболевания (в том числе являясь манифестными симптомами), так и в постковидном периоде. Регулярная физическая активность и адекватная обезболивающая терапия приводят к улучшению качества жизни пациентов и предотвращению хронизации боли. Выбор НПВП должен основываться как на спектре возможных побочных эффектов препарата, так и на сопутствующих заболеваниях, возможных осложнениях самой инфекции COVID-19. На основании клинических исследований и метаанализа ацеклофенак (Аэртал®) может быть рекомендован для купирования болевых синдромов у пациентов с COVID-19 как эффективный НПВП с благоприятным профилем безопасности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Karaarslan F, Demircioglu Güneri F, Kardes S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int.* 2021 Jul;41(7):1263-71. doi: 10.1007/s00296-021-04882-8

2. Jiang F, Yang WL, Wang JW, et al. Pain during and after coronavirus disease 2019: Chinese perspectives. *Pain Rep.* 2021 May 10;6(1):e931.

doi: 10.1097/PR9.0000000000000931. eCollection 2021.

3. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1077-86. doi: 10.1111/cts.12805. Epub 2020 May 14.

4. Drozdal S, Rosik J, Lechowicz K, et al. COVID-19: pain management in patients

with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci.* 2020 Jul 20;10(7):465. doi: 10.3390/brainsci10070465

5. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020 Jun 26;11:687. doi: 10.3389/fneur.2020.00687. eCollection 2020.

6. Murat S, Dogruoz Karatekin B, Icacasioglu A, et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci.* 2021 Aug;190(3):913-7. doi: 10.1007/s11845-020-02433-x. Epub 2020 Nov 14.
7. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):577-83. doi: 10.1002/jmv.25757. Epub 2020 Mar 23.
8. Fernandez-de-Las-Penas C, Rodriguez-Jimenez J, Fuensalida-Novo S, et al. Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study. *Pain.* 2021 Apr 8. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002306. Online ahead of print.
9. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620-9. doi: 10.1172/JCI137244
10. Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain Symptoms in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): A Literature Review. *J Pain Res.* 2021 Jan 26;14:147-59. doi: 10.2147/JPR.S269206. eCollection 2021.
11. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
12. Joob B, Wiwanitkit V. Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: Observation. *Rheumatol Int.* 2020 May;40(5):823. doi: 10.1007/s00296-020-04561-0. Epub 2020 Mar 28.
13. Chen T, Dai Z, Mo P, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Sep 16;75(9):1788-95. doi: 10.1093/gerona/glaa089
14. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 16;ciaa270. doi: 10.1093/cid/ciaa270. Online ahead of print.
15. Vasiliadis AV, Tsatlidou M, Metaxiotis D, et al. Non-Respiratory Symptoms of Patients Infected with SARS-CoV-2 (Coronavirus Disease 2019): Lessons from Their Initial Presentation at the Hospital. *Medicina (Kaunas).* 2021 Apr 2;57(4):344. doi: 10.3390/medicina57040344
16. Mokuda S, Tokunaga T, Masumoto J, Sugiyama E. Angiotensin-converting Enzyme 2, a SARS-CoV-2 receptor, is upregulated by interleukin 6 through STAT3 signaling in synovial tissues. *J Rheumatol.* 2020 Oct 1;47(10):1593-5. doi: 10.3899/jrheum.200547. Epub 2020 Jul 1.
17. Siso-Almirall A, Brito-Zeron P, Conangla Ferrin L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 20;18(8):4350. doi: 10.3390/ijerph18084350
18. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021 May 22;1-18. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
19. Grech S, Borg JN, Cuschieri S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective. *Musculoskeletal Care.* 2021 Jun 6;10.1002/msc.1574. doi: 10.1002/msc.1574. Online ahead of print.
20. Arca M, Dönmezdi S, Durmaz ED. The effect of the COVID-19 Pandemic on anxiety, depression, and musculoskeletal system complaints in healthcare workers. *Work.* 2021;69(1):47-54. doi: 10.3233/WOR-205014
21. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Алексеева ЛИ. Ведение пациентов с заболеваниями скелетно-мышечной системы в период пандемии COVID-19. *Терапия.* 2021;(1):68-77. doi: 10.18565/therapy.2021.1.68-77 [Karateev AE, Lila AM, Alekseeva LI. Management of patients with diseases of the musculoskeletal system during the COVID-19 pandemic. *Терапия.* 2021;(1):68-77. doi: 10.18565/therapy.2021.1.68-77 (In Russ.)].
22. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an Open SAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):943-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219517
23. Drake TM, Fairfield CJ, Riinu Pius R, Knight SR. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jul;3(7):e498-e506. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00104-1
24. Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4899-920. doi: 10.1111/bph.15206
25. Mao R, Qiu Y, He J-S, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;5(7):667-78. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6. Epub 2020 May 12.
26. Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *Am J Med Sci.* 2021 Jan;361(1):14-22. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.002. Epub 2020 Oct 6.
27. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jan;90:107159. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107159. Epub 2020 Nov 3.
28. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
29. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
30. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
31. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
32. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One.* 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362. eCollection 2018.
33. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология.* 2017;11(4):89-94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(4):89-94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94 (In Russ.)].
34. Каратеев АЕ. Оценка популяционной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 [Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the PanEuropean SOS program: focus on aceclofenac. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):109-13. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-109-113 (In Russ.)].
35. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). *Терапевтический архив.* 2018;(6):65-74. doi: 10.26442/terarkh201890665-73

- [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskiy Arhiv*. 2018;(6):65-74. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 (In Russ.)].
36. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
37. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-37. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
38. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
- [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
39. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
- [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
40. Karasavvidis T, Hirschmann MT, Kort NP, et al. Home-based management of knee osteoarthritis during COVID-19 pandemic: literature review and evidence-based recommendations. *J Exp Orthop*. 2020 Jul 19;7(1):52. doi: 10.1186/s40634-020-00271-5
41. Mazzei D, Ademola A, Abbott J, et al. Are education, exercise and diet interventions a cost-effective treatment to manage hip and knee osteoarthritis? A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Apr;29(4):456-70. doi: 10.1016/j.joca.2020.10.002. Epub 2020 Nov 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
07.07.2021/03.08.2021/31.08.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Геден Рихтер Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by «Gedeon Richter Pharma» LLC. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Ахмеджанова Л.Т. <http://orcid.org/0000-0002-7384-6715>.  
Остроумова Т.М. <http://orcid.org/0000-0003-1499-247X>