

Симптомы мышечно-скелетной и неврологической боли у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Реферативный перевод

Источник: American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. Volume 101, Number 5, May 2022

Debasish Jena¹, Jagannatha Sahoo¹, Apurba Barman¹, Anil Gupta², Vikas Patel¹

¹ Отделение физиотерапии и реабилитации, больница AIIMS, Бхубанесвар, Индия;

² Кафедра физиотерапии и реабилитации, медицинский Университет им. Короля Георга, Лакхнау, Индия.

Вспышка коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) началась в Ухане, Китай, и 11 марта 2020 г. была объявлена Всемирной Организацией Здравоохранения глобальной пандемией [1]. По состоянию на 10 августа 2021 г. заболевание распространилось более чем на 220 стран и территорий, инфицировано более 202 млн человек во всем мире и умерло более 4,2 млн [2]. COVID-19 резко изменил образ жизни и представляет значительную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. Это вызвало беспрецедентный интерес исследователей общественного здравоохранения во всем мире и способствовало обширным исследованиям особенностей болезни и стратегий лечения.

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), новым коронавирусом, вызывающим COVID-19, может поражать почти все системы органов, вызывая респираторные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, мышечно-скелетные и неврологические симптомы. Кроме основных клинических проявлений респираторной инфекции, таких как лихорадка, кашель, боль в горле и заложенность носа, распространенным симптомом при COVID-19 является боль [3, 4]. Патологическая физиология боли, связанной с COVID-19, может быть многофакторной и может включать аутоиммунную реакцию на вирус, усиленную выработку

цитокинов и широкое повреждение тканей (например, мышц и суставов) [5]. Кроме того, описаны нейротропные свойства вируса, которые могут объяснить симптомы неврологической боли при COVID-19, включая головные боли и нейропатическую боль [6]. Без лечения боль может стать хронической и значительно сказаться на повседневной активности, что может далее способствовать потере трудоспособности по болезни и снижению качества жизни.

Симптомы острой боли, связанные с COVID-19, можно подразделить на локальные (например, боль в горле или ротоглотке), отдаленные (например, головная боль) или генерализованные (мышечная боль, боль в суставах или конечностях). Головная и мышечная боль являются одним из самых распространенных острых болезненных симптомов и наблюдаются у до 71 % пациентов [6–8]. В недавнем ретроспективном исследовании сообщается, что жалобы на боль в голове и конечностях были самыми частыми [9]. У пациентов с COVID-19 также описана нейропатическая боль [10], хотя данных о ее распространенности и клинических особенностях очень мало. Таким образом, мы хотели напрямую оценить распространенность симптомов мышечно-скелетной и неврологической боли в острую фазу COVID-19 и их зависимость от демографических и клинических характеристик.

МЕТОДЫ

Это перекрестное исследование было проведено на базе специализированного лечебного центра с участием госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 в период с 10 мая 2021 г. по 10 июля 2021 г. Критериями включения был подтвержденный диагноз COVID-19 и возраст от 18 лет. Критериями исключения было наличие хронических болезненных нарушений в анамнезе, известное психиатрическое заболевание, серьезное сопутствующее заболевание, препятствующее участию, и нежелание участвовать. Подтвержденные случаи определяли как лабораторное подтверждение инфекции COVID-19 независимо от клинических признаков и симптомов. Для подтверждения инфекции SARS-CoV-2 использовали полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего для исследования было отобрано 372 госпитализированных пациента с лабораторно подтвержденным COVID-19. 24 пациента в возрасте меньше 18 лет были исключены из исследования. У 44 пациентов было тяжелое заболевание и одно из следующего: необходимость в ИВЛ, сниженный уровень сознания или проблемы с коммуникацией. У 79 пациентов была хроническая боль в анамнезе, а у 12 — сопутствующее психиатрическое заболевание. И наконец, 21 пациент не согласился на участие. Таким образом, после исключения упомянутых выше пациентов в окончательный анализ включили 182 пациентов после подтверждения соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения и получения согласия на участие (рис. 1). Средний возраст участников составил $48,86 \pm 13,98$ лет, преобладали мужчины ($n = 132$, 72,53 %). У 70 участников (38,46 %) ИМТ соответствовал избыточному весу или ожирению, а у оставшихся (61,54 %) он был нормальным. Распределение по тяжести COVID-19 было следующим: 102 легких случая (56,04 %), 62 случая умеренной тяжести (34,07 %) и 18 тяжелых (9,89 %). Самым распространенным сопутствующим заболеванием был сахарный диабет 2 типа, за которым следовала гипертензия. Прочие сопутствующие заболевания, в порядке снижения частоты, включали ишемическую болезнь сердца, хроническое респираторное заболевание, гипотиреоз, новообразование, хроническое заболевание почек, хроническое заболевание печени и другие. Множественные сопутствующие заболевания (≥ 2) присутствовали у 36 участников (19,78 %). Анамнез алкогольной или табачной зависимости был сходным ($n = 20$, 10,99 %) и обе зависимости присутствовали у 15 участников (8,24 %). У 127 пациентов

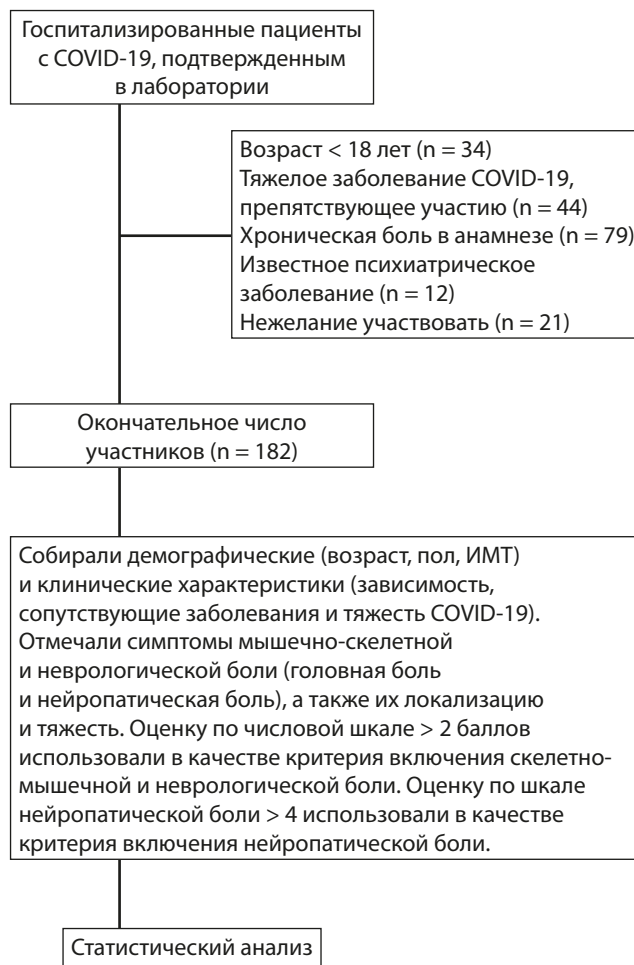


Рис. 1. Схема потока участников.

в анамнезе не было зависимости (69,78 %). Исходные характеристики всех участников кратко представлены в таблице 1. 61,54 % пациентов жаловались на один или более симптомов боли ($n = 112$). Тремя наиболее распространенными симптомами были генерализованная миалгия ($n = 60$, 32,96 %), головная боль ($n = 50$, 27,47 %) и боль в поясничной области ($n = 41$, 22,53 %). Прочие симптомы боли в порядке снижения частоты были следующими: боль в ногах / голени, полиартралгия, боль в колене, боль в кистях, боль в шее / плечах, нейропатическая боль и боль в стопах. Нейропатическая боль присутствовала у 14 участников (7,69 %). Распределение нейропатической боли было следующим: только в верхних конечностях у пяти пациентов, только в нижних конечностях у шести пациентов и диффузная (все конечности и туловище) у трех пациентов. Два пациента жаловались на боль (описывавшуюся как чувство покалывания) в области иннервации срединным нервом, сходно с туннельным синдромом запястья. Диффузная нейропатическая боль (у трех пациентов) описывалась как чувство жжения и/или покалывания булавками и охватывала все тело ниже шеи.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики участников (n = 182)

Средний возраст, лет	48,86 ± 13,98
Пол	
Мужчины	132 (72,53)
Женщины	50 (27,47)
ИМТ, кг/м ²	
Нормальный	112 (61,54)
Избыточный вес	61 (33,52)
Ожирение	9 (4,94)
Тяжесть COVID-19	
Легкая	102 (56,04)
Умеренная	62 (34,07)
Тяжелая	18 (9,89)
Сопутствующие заболевания	109 (59,89)
Сахарный диабет 2 типа	66 (36,26)
Гипертензия	42 (23,08)
Заболевания венечных артерий	14 (7,69)
Хроническое респираторное заболевание	11 (6,04)
Гипотиреоз	10 (5,49)
Новообразование	8 (4,39)
Хроническое заболевание почек	7 (3,85)
Хронические заболевания печени	6 (3,30)
Прочее	11 (6,04)
Несколько (≥ 2 сопутствующих заболеваний)	36 (19,78)
Нет	73 (40,11)
Зависимость	55 (30,22)
От алкоголя	20 (10,99)
От курения	20 (10,99)
Обе	15 (8,24)
Нет	127 (69,78)

Данные представлены как среднее ± СО или n (%).

Таблица 2. Распределение боли и связанных симптомов у участников (n = 182)

Симптомы мышечно-скелетной боли	
Генерализованная миалгия	70 (38,46)
Боль в поясничной области	41 (22,53)
Боль в ногах	19 (10,44)
Полиартралгия	17 (9,34)
Боль в колене	16 (8,79)
Боль в кистях	16 (8,79)
Боль в шее / плечах	15 (8,24)
Боль в стопах	8 (4,39)
Симптомы неврологической боли	
А. Головная боль	50 (27,47)
В. Нейропатическая боль	14 (7,69)
В верхних конечностях	5 (2,75)
В нижних конечностях	6 (3,30)
Диффузная	3 (1,65)
Несколько симптомов боли	
Два симптома	25 (13,74)
Три симптома	15 (8,24)
Четыре и более симптомов	26 (14,29)
Отсутствие симптомов боли	70 (38,46)

Данные представлены как n (%).

Три пациента жаловались на боль (ощущение удара током или покалывания) в области иннервации латеральным кожным нервом бедра. У оставшихся семи пациентов конкретную зону иннервации определить не удалось. Объективную оценку нейропатической боли, включая электродиагностические исследования и рентгенографию, выполнить не удалось из-за ограничений, связанных с COVID-19. 70 участников (38,46 %) не сообщали о симптомах мышечно-скелетной или неврологической боли. Одновременное присутствие четырех или более симптомов боли описано у 26 пациентов (14,29 %). В легких случаях самым распространенным болезненным симптомом была генерализованная миалгия (n = 34, 33,33 %), тогда как в умеренных и тяжелых случаях наиболее распространенной была головная боль (n = 25, 40,32 %, и n = 12, 66,67 %, соответственно). Распределение симптомов боли среди участников показано в табл. 2 и на рис. 2. Анализировали связь между демографическими характеристиками и тяжестью COVID-19. Обнаружена связь между тяжестью COVID-19 и пожилым возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и зависимостью в анамнезе (P < 0,05), однако значимой связи с полом и ИМТ участников не обнаружено. Логистический регрессионный анализ показал связь симптомов боли с мужским полом, ИМТ, тяжестью COVID-19 и зависимостью в анамнезе. Четкой связи между наличием симптомов боли и возрастом или сопутствующими заболеваниями обнаружено не было (табл. 3).

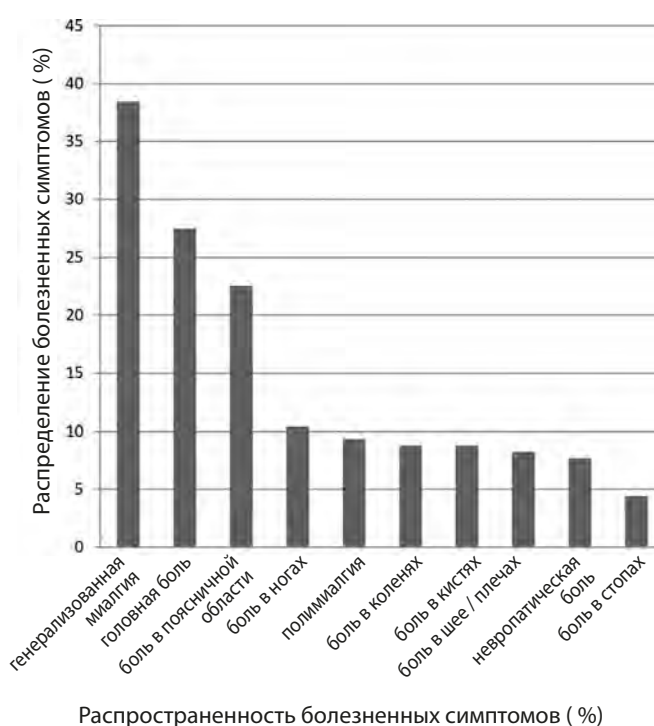
**Рис. 2.** Распределение болезненных симптомов среди участников (n = 182)

Таблица 3. Анализ методом логистической регрессии, показывающий связь между переменными участниками и симптомами боли (n = 182)

Переменная	Прогностический показатель	Коэффициент	Станд. ошибка	P	Отнош. шансов	95 % доверит. интервал
Возраст, лет	≥ 60 (в сравн. с < 60)	0,4386	0,4859	0,3667	1,5505	0,5982–4,0187
Пол	Мужской (в сравн. с женским)	1,4688	0,4532	0,0012a	4,3442	1,7871–10,5603
ИМТ, кг/м ²	≥ 25 (в сравн. с < 25)	0,9798	0,4168	0,0187a	2,6641	1,1770–6,0299
Тяжесть COVID-19	Умеренное или тяжелое заболевание (в сравн. с легким)	1,2594	0,3836	0,0010a	3,5233	1,6612–7,4728
Сопутствующие заболевания	Присутствуют (в сравн. с отсутствующими)	0,2618	0,3771	0,4875	1,2993	0,6205–2,7208
Зависимость	Есть (в сравн. с отсутствующими)	1,2408	0,4676	0,0080a	3,4585	1,3831–8,6481

^a P < 0,05 (статистическая значимость).

ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование показало, что значительная пропорция (61,54 %) госпитализированных пациентов с COVID-19 испытывает симптомы острой боли.

Миалгия (локальная или генерализованная) является одним из самых частых болезненных симптомов у пациентов с COVID-19. В недавнем обзоре симптомов при COVID-19 миалгия была пятым по распространенности симптомом [14]. Артралгия — относительно нечастый симптом COVID-19, в недавнем исследовании сообщается о частоте 15,1 %. Частота возникновения миалгии или артралгии различается между исследованиями и достигает 61,0 % случаев [15]. Симптомы скелетно-мышечной боли могут быть прямым результатом повреждения тканей вирусом или вторичными в результате нескольких других факторов. Известно, что рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) широко распространены в костно-мышечной системе [16]. Считается, что эти рецепторы играют центральную роль в проникновении SARS-CoV-2 в клетки костной и мышечной ткани.

Такое непосредственное проникновение через рецепторы АПФ-2 может привести к повреждению костной и мышечной ткани, боли, слабости и усталости, все из которых встречаются при COVID-19 [17–19]. Кроме того, известно, что SARS-CoV-2 может вызвать цитокиновый шторм с участием интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли α. Такой цитокиновый шторм может дополнительно индуцировать или усугубить повреждение различных тканей, например мышц и суставов, вызвав боль и связанные симптомы [5]. Мао и соавт. [20] сообщили, что у пациентов с COVID-19 и мышечными симптомами обнаружена большая активность креатининкиназы и лактатдегидрогеназы, чем при отсутствии мышечных симптомов [20]. Другие потенциальные механизмы, способные вызвать мышечно-скелетную

боль, включают вирусный миозит и миопатию, рабдомиолиз и стероидную миопатию [21–23]. Кроме того, поражение центральной нервной системы (ЦНС) вирусом также может проявляться как повреждение костной и мышечной ткани и боль [20].

Головная боль — еще один распространенный болезненный симптом COVID-19, и ее распространенность в прошлых исследованиях варьирует от 6 до 21 % [7]. Сходно с миалгией / артралгией, головная боль может возникнуть в результате непосредственного проникновения вируса в ЦНС или в результате косвенных эффектов вируса. Известно, что вирус способен непосредственно проникать в нервные окончания тройничного нерва в носовой или ротовой полости, что потенциально может вызвать головную боль [24]. Проникновение и повреждение ЦНС подтверждено выделением SARS-CoV-2 из спинномозговой жидкости и секвенированием генома [25]. Кроме того, нейротропность вируса описана как потенциальный механизм прямого поражения нервной системы. Наряду с факторами, связанными с вирусом, возникновению головной боли могут способствовать несколько других провоцирующих факторов. Это может быть психологический стресс из-за социальной изоляции и/или тревожности из-за болезни, нежелательных явлений назначения нескольких лекарств одновременно или длительным использованием маски во время госпитализации. В исследовании Ugun и соавт. [24], проведенном с помощью веб-технологий, головная боль, связанная с COVID-19, часто была длительной, двухсторонней, чаще встречалась у мужчин и была устойчивой к обезболивающим средствам. В настоящем исследовании более высокая распространенность головной боли при заболевании от умеренной до тяжелой степени поддерживает тот факт, что неврологические осложнения чаще встречаются при тяжелой форме COVID-19 [20].

Нейропатическая боль — редкий болезненный симптом COVID-19, на данный момент менее изученный. Сходно с головными болями, нейропатическая боль может быть обусловлена непосредственным внедрением вируса в нервную систему (центральную или периферическую) или иммуноопосредованными реакциями на вирус. SARS-CoV-2 может вызвать дисбаланс между АПФ-2 и ангиотензином II в спинном мозге, который может привести к нейропатической боли. Кроме того, цитокины и хемокины могут привести к активации ноцицептивных чувствительных нейронов, вызвав боль [25]. В дополнение, известно, что длительное положение лежа на животе, которое используется для улучшения оксигенации, вызывает непосредственное повреждение периферических нервов [26]. Прочие хорошо известные неврологические осложнения COVID-19, которые могут привести к нейропатической боли, включают поперечный миелит, синдром Гийена-Барре и др. Кроме того, описаны также случаи смешанной сенсорно-моторной нейропатии у пациентов с COVID-19, ведущей к нейропатической боли [10]. Тем не менее, частота и клинические характеристики нейропатической боли требуют дальнейшего исследования.

При тщательном анализе мы обнаружили прямую связь симптомов боли с мужским полом, зависимостью в анамнезе и тяжестью COVID-19. Преобладание симптомов боли у мужчин можно приписать большей частоте COVID-19 у мужчин и более эффективному иммунному ответу на вирусные заболевания у женщин. Кроме того, половые различия в степени экспрессии АПФ-2 и защитная роль женских гормонов или местоположение гена АПФ-2 на X-хромосоме могут объяснить это расхождение [24]. Связь симптомов боли с тяжестью болезни обусловлена тем, что цитокиновый шторм чаще встречается при тяжелом заболевании COVID-19. В прошлом зависимость в анамнезе (особенно курение), большой ИМТ и сопутствующие заболевания (например, депрессия) связывали с распространенностью болезненных симптомов [27]. Тем не менее, связь этих факторов с болью при COVID-19 еще предстоит установить.

Выводы

Генерализованная миалгия, головная боль и боль в поясничной области — самые распространенные симптомы, связанные с COVID-19. Причина боли многофакторная. Без лечения боль может стать хронической, значительно увеличить бремя болезни и расходы на здравоохранение. Важно, что хроническая боль потенциально мешает реабилитации и замедляет восстановление. Таким образом, потенциальное бремя боли, связанной с COVID-19, нельзя игнорировать, особенно учитывая количество пораженного

населения. Понимание и раннее обнаружение этих разнообразных болезненных симптомов может помочь быстро подобрать лечение. Авторы приветствуют будущие проспективные и систематические исследования по оценке боли, связанной с COVID-19, с дальнейшим изучением факторов риска и сохранения боли после острой фазы болезни.

Литература

1. WHO: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020; 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed August 10, 2021
2. Johns Hopkins University: Coronavirus resource center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu>. Accessed August 10, 2021
3. 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;10:465
4. WHO: Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2020
5. Chen G, Wu D, Guo W, et al: Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620–9
6. Liu M, He P, Liu HG, et al: Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia [in Chinese]. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:209–14
7. Tolebeyan AS, Zhang N, Cooper V, et al: Headache in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a narrative review. *Headache* 2020;60:2131–8
8. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, et al: Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000508
9. Şahin T, Ayyıldız A, Gencer-Atalay K, et al: Pain symptoms in COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil* 2021;100:307–12
10. Bureau BL, Obeidat A, Dhariwal MS, et al: Peripheral neuropathy as a complication of SARS-CoV-2. *Cureus* 2020;12: e11452
11. Ministry of Health and Family Welfare: Available at: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/ClinicalManagementProtocolforCOVID19dated27062020.pdf>. Accessed August 10, 2021
12. Knox N, Lee CS, Moon JY, et al: Pain manifestations of COVID-19 and their association with mortality: a multicenter prospective observational study. *Mayo Clin Proc* 2021;96:943–51
13. Trigo J, Garcia-Azorin D, Planchuelo-Gómez Á, et al: Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2020;21:94
14. Zhu J, Ji P, Pang J, et al: Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:1902–14
15. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al: Clinical characteristics of refractory coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2021;73: e4208–13
16. Li MY, Li L, Zhang Y, et al: Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020;9:45
17. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS: The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol* 2020;129:864–7
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506
19. Motta-Santos D, Dos Santos RA, Oliveira M, et al: Effects of ACE2 deficiency on physical performance and physiological adaptations of cardiac and skeletal muscle to exercise. *Hypertens Res* 2016;39:506–12
20. Mao L, Jin H, Wang M, et al: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683–90
21. FanCK, Yieh KM, PengMY, et al: Clinical and laboratory features in the early stage of severe acute respiratory syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:45–53
22. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, et al: Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis* 2004;10:818–24
23. Jin M, Tong Q: Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1618–20
24. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, et al: Headache characteristics in COVID-19 pandemic — a survey study. *J Headache Pain* 2020;21:121
25. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al: Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995–8
26. Malik GR, Wolfe AR, Soriano R, et al: Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19 — related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth* 2020;125: e478–80
27. Shi Y, Hooten MW, Roberts RO, et al: Modifiable risk factors for incidence of pain in older adults. *Pain* 2010;151:366–71