

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-03>

Постковидный синдром в практике терапевта

В.В. Скворцов, доктор медицинских наук, профессор,
А.В. Тумаренко, кандидат медицинских наук, доцент,
Е.М. Скворцова,
Д.А. Штонда
Волгоградский государственный медицинский университет
Минздрава России
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Постковидный синдром (ПКС) (post-COVID-19 syndrome, Long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, PASC, chronic COVID syndrome, CCS, long-haul COVID) является последствием новой коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой до 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов (≥ 12 нед). ПКС представлен в МКБ-10 кодом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное». Универсальный консенсус в определении ПКС отсутствует. Некоторые авторы предполагают, что подострый период начинается через 3 нед после появления симптомов, поскольку средняя продолжительность положительного результата полимеразной цепной реакции у пациентов с симптомами оценивается в 24 дня.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, поражения систем, диагностика, лечение.

Для цитирования: Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. и др. Постковидный синдром в практике терапевта. Врач. 2022; 33 (4): 19–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-03>

На данный момент не существует четкой классификации постковидного синдрома (ПКС), хотя наличие этой проблемы занимает умы врачей разных специальностей, в том числе терапевтов.

Некоторые исследователи предлагают разделить проявления постострого COVID-19 на 3 категории:

- 1-я — остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции SARS-CoV-2;
- 2-я — симптомы, вызванные дисфункцией одного или нескольких органов, которые сохраняются после первоначального выздоровления;
- 3-я — новые симптомы или синдромы, возникающие после легкой или бессимптомной инфекции.

При этом категории 1 и 2 не исключают друг друга [1, 2].

В Кокрановском систематическом обзоре стойкой реабилитации от COVID-19 за 2020 г. используются 4 различные категории в отношении синдрома после COVID-19:

- симптомы, сохраняющиеся после острой фазы, и их лечение;
- симптомы, связанные с новым заболеванием;
- симптомы позднего начала, являющиеся следствием COVID-19, возникающие в конце острой фазы;
- влияние на предшествующую патологию или инвалидность [3, 4].

В декабре 2020 г. Национальный институт здоровья и передового опыта Великобритании (NICE) опубликовал руководство по долгосрочным последствиям COVID-19 [5]. В этом руководстве проводится различие между острым COVID-19 (признаки и симптомы COVID-19 длятся до 4 нед), продолжающимся симптоматическим COVID-19 (признаки и симптомы COVID-19 длятся от 4 до 12 нед) и ПКС.

В руководстве NICE ПКС определяется как набор признаков и симптомов, которые развиваются во время или после инфекции, совместимой с COVID-19 (предыдущая история COVID-19, подтвержденная с помощью полимеразной цепной реакции [ПЦР], не является необходимой для его диагностики), продолжаются в течение >12 нед и не объясняются альтернативным диагнозом. Симптомы могут накладываться друг на друга, колебаться и изменяться со временем, иногда проявляясь в виде обострений, влияя на любую систему организма, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную, нервную и неврологическую системы.

Согласно NICE, диагноз ПКС может быть рассмотрен до 12 нед при оценке возможности альтернативного основного заболевания [4]. Термин «стойкий COVID» (длительный COVID) обычно используется для описания признаков и симптомов, которые продолжают или развиваются после острого COVID-19 и включает как продолжающийся симптоматический синдром COVID-19, так и ПКС.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США использует термин «состояния после COVID» для описания любого расстройства или изменения в состоянии здоровья, которое сохраняется >4 нед после заражения SARS-CoV-2 [5] и выделяет 3 подтипа:

- стойкий COVID, который определяется как серия симптомов, которые проявляются в разных пропорциях, длятся недели или месяцы и могут также поражать людей, страдающих COVID в легкой форме или даже бессимптомных. Основными симптомами являются утомляемость, трудности с мышлением или концентрацией внимания (так называемый «мозговой туман»), головная боль, потеря вкуса или запаха, головокружение при стоянии, сердцебиение, одышка, кашель, боль в мышцах или суставах, беспокойство и (или) депрессия, лихорадка и симптомы, которые ухудшаются после физической или умственной деятельности;

- симптомы, возникающие в результате поражения нескольких органов, таких как сердце, легкие, почки, кожа и нервная система. В эту категорию также входят так называемый мультисистемный воспалительный синдром и другие аутоиммунные образования;
- последствия лечения COVID-19 или длительной госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии (ОИТ), или синдрома критического пациента; у многих больных наблюдается сильная мышечная слабость и утомляемость, полинейропатия критического пациента, когнитивные изменения (влияющие на устойчивое и разделенное внимание) [5].

Характерной чертой ПКС является появление новых симптомов, которые могут меняться со временем. Для объяснения этого феномена были предложены различные гипотезы:

- наличие дефектного иммунного ответа со стороны организма-хозяина, который будет способствовать репликации вируса в течение более длительного времени;
- наличие системного повреждения, вызванного чрезмерной воспалительной реакцией или изменением иммунной системы («цитокиновый шторм»);
- наличие физического или психического/психосоциального (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, последствия заключения или социальной изоляции) расстройства;
- повторное заражение тем же или другим вариантом SARS-CoV-2 [6, 7].

Были случаи, когда пациенты с COVID-19 оставались положительными на SARS-CoV-2 по результатам теста ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) в течение до 3 мес [8–12]. В других исследованиях задокументированы случаи длительного выделения SARS-CoV-2 в дыхательных путях с помощью количественной ОТ-ПЦР в течение ≤ 4 мес [13, 14]. Продолжительное выделение SARS-CoV-2 также было обнаружено в фекалиях независимо от проявления желудочно-кишечных симптомов в течение ≤ 2 мес [15, 16]. Недавнее исследование обнаружило нуклеиновые кислоты и белки SARS-CoV-2 в тонком кишечнике у 50% бессимптомных случаев COVID-19 через 4 мес после начала заболевания [17]. Таким образом, эти исследования показали, что возможно персистирование SARS-CoV-2 в организме, что может вызвать некоторый уровень иммунной активации, способствующей длительному COVID.

Также существует предположение, что дисфункция Т-клеток может способствовать длительной патофизиологии COVID аналогично аутоиммунным заболеваниям [7]. Например, SARS-CoV-2 может заставить антигенпрезентирующие клетки представлять

антигены аутореактивным Т-клеткам в процессе, называемом активацией стороннего наблюдателя. Это согласуется с результатами аутопсии умерших пациентов с COVID-19, показывающими, что инфильтраты в легких и других органах были обогащены CD8⁺ Т-клетками, одним из важнейших медиаторов аутоиммунных реакций [18]. У 15–20% пациентов с COVID-19 выявляется дисфункция щитовидной железы [19, 20]. Поскольку щитовидная железа тесно связана с аутоиммунитетом, опосредованным Т-клетками, дисфункция щитовидной железы может играть роль в патофизиологии аутоиммунитета длительного COVID [19, 21].

В-клетки также могут быть вовлечены в патофизиологический процесс при COVID. В исследовании, посвященном анализу образцов сыворотки госпитализированных пациентов с COVID-19, антифосфолипидные аутоантитела были обнаружены в 52% образцов, что в дальнейшем было связано с гиперактивностью нейтрофилов и более тяжелыми клиническими исходами [22]. Другие исследования также выявили аутоантитела против интерферонов, нейтрофилов, соединительной ткани, циклических цитруллинированных пептидов у 10–50% пациентов с COVID-19 [23–26]. Хотя не подтверждено, сохраняются ли такие аутоантитела при COVID-19 в течение длительного времени, обзор исследований прочно увязал эти аутоантитела с хроническими аутоиммунными заболеваниями, такими как синдромы антифосфолипидов и Шегрена, красная волчанка и ревматоидный артрит [27]. Примечательно, что обзоры о волчанке и ревматоидном артрите также имеют симптоматическое сходство с длительным COVID: утомляемость, боль в суставах, трудности с концентрацией внимания и головная боль [28, 29].

Кроме того, существуют доказательства того, что тяжелая форма COVID-19 вызывает лимфопению (то есть дефицит В-клеток и Т-лимфоцитов), которая вызывает гипервоспаление [30, 31]. Это связано с тем, что лимфоциты, особенно Т-клетки, участвуют в разрешении воспаления после инфекции [32, 33]. После этого метаанализы определили лимфопению и высокое количество провоспалительных нейтрофилов как независимые факторы риска тяжести и смертности от COVID-19 [34–36]. Таким образом, по мере обновления В-клеточных и Т-клеточных лимфоцитов может возникнуть усиленное воспаление из-за неразрешенного гипервоспаления, способствующее длительному COVID [35, 37]. Более того, показано, что снижение количества Т- и В-клеток коррелирует с постоянным выделением SARS-CoV-2, что может в дальнейшем способствовать хронической иммунной активации при длительном COVID.

Другой возможный источник нерешенного воспаления при длительном COVID может располагаться в кишечнике. SARS-CoV-2, как известно, эффективно реплицируется в клетках желудка и кишечника из-за

высокой экспрессии рецепторов ACE2 в них, что приводит к увеличению фекального выделения SARS-CoV-2 у пациентов [38–40]. В то время как распространенность желудочно-кишечных симптомов может варьировать в зависимости от дизайна исследования, метаанализ показал, что желудочно-кишечные проявления (например, потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея и дискомфорт в животе) затрагивают 10–20% пациентов с COVID-19 [41, 42]. Важно отметить, что желудочно-кишечные симптомы также были зарегистрированы примерно у 1/3 людей с длительным течением COVID [43–45].

Нарушение микробиома кишечника (например, дисбактериоз кишечника) наблюдалось у пациентов с COVID-19, которое сохранялось от 10 до 30 дней после разрешения болезни [46–48]. В этих исследованиях дисбактериоз кишечника также коррелировал с увеличением тяжести COVID-19 и воспалительными биомаркерами, а также с длительным выделением в фекалиях SARS-CoV-2. Однако неясно, распространяется ли такой дисбактериоз кишечника за пределы 30 дней. Несмотря на эту неопределенность, поскольку кишечник тесно связан с иммунной системой, обзор выявил причастность сопутствующего кишечного микробиома к многочисленным заболеваниям, связанным с хроническим воспалением [49]. Также рассмотрено, что микробиом кишечника модулирует схемы нейротрансмиттеров в кишечнике и головном мозге через ось микробиота–кишечник–мозг [50]. Следовательно, стойкий дисбактериоз кишечника также может способствовать развитию желудочно-кишечных и неврологических симптомов длительного COVID.

По мере развития этой глобальной пандемии стало очевидным, что пациенты с ранее существовавшими заболеваниями, такими как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хронические сердечно-сосудистые заболевания, основные злокачественные новообразования, реципиенты трансплантатов органов и хронические заболевания печени, подвергаются повышенному риску, для развития тяжелой формы COVID-19. Однако неясно, является ли распространенность этих коморбидных состояний факторами риска постострого синдрома COVID-19, данную связь еще предстоит установить [51].

Пациенты женского пола, выздоравливающие от COVID-19, были более склонны к развитию симптомов постострого синдрома COVID-19, особенно утомляемости, беспокойства и депрессии, через 6 мес наблюдения [52].

Постострый синдром COVID-19 — это мультисистемное заболевание, которое обычно поражает дыхательную, сердечно-сосудистую и кроветворную системы. Кроме того, нервно-психическая, почечная и эндокринная системы также задействованы в меньшей степени. Важные гистопатологические находки, относящиеся к органам, описаны далее.

Вирусные инфекции могут быть причиной многочисленных системных нарушений организма, однако осложнения со стороны нижних дыхательных путей остаются наиболее распространенными и серьезными их последствиями [53].

ЛЕГКИЕ

При вскрытии легкого больного COVID-19 показаны все фазы диффузного альвеолярного повреждения с очаговым и организованным фибропролиферативным диффузным альвеолярным повреждением, аналогичным острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [54]. Также были отмечены редкие микрокистозные соты, миофибробластная пролиферация и фиброз стенок.

Анализ легочной ткани (аутопсия и эксплантационные легкие реципиентов трансплантата легких) с тяжелой пневмонией COVID-19 показал гистопатологию, подобную конечной стадии фиброза легких без активной инфекции SARS-CoV-2, что позволяет предположить, что у некоторых людей может развиваться фиброз легких после разрешения активной инфекции.

Тяжесть эндотелиального повреждения, микротромбов, обнаруженных при вскрытии легкого, значительно выше при инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с ОРДС от гриппа [55, 56].

СЕРДЦЕ

При гистопатологическом исследовании существует большая вариабельность инсульта миокарда COVID-19; 62% результатов вскрытия острой COVID-19 показали наличие вирусного генома в ткани сердца [57].

Эндомиокардиальная биопсия — окончательный тест в диагностике миокардита. Наличие инфильтрации лимфоцитов с повреждением миоцитов без ишемии согласуется с вирусным миокардитом согласно критериям Далласа 1987 г. Однако при постостром синдроме COVID-19 только от 10 до 20% миокардитов диагностируется с помощью эндомиокардиальной биопсии. Эта низкая чувствительность вторична по отношению к ошибке выборки.

Иммуногистохимический анализ эндомиокардиальной биопсии показал тяжелое внутримыокардиальное воспаление с повышенным содержанием перфорин-положительных клеток. Увеличивается количество макрофагов, Т-лимфоцитов, Т-клеток памяти CD45R0. Существует повышенное количество молекул клеточной адгезии (СAM), таких как CD 54 / ICAM-1 [58].

ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Одноцентровое гистопатологическое исследование образцов мозга, полученных от 18 пациентов, умерших от COVID-19, продемонстрировало острое гипоксическое повреждение головного мозга и мозжечка у всех пациентов. Примечательно, что никаких признаков эн-

цефалита или других специфических изменений мозга не наблюдалось. Кроме того, иммуногистохимический анализ ткани мозга не показал окрашивания цитоплазмы вирусом [59].

ПОЧЕЧНЫЙ СИНДРОМ

SARS-CoV-2 был выделен из нескольких биопсий почек, при этом наиболее распространенной находкой был острый тубулярный некроз. Наличие коллапсирующего варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза, острого повреждения канальцев и глобальной инволюции пучка является специфическим для нефропатии, связанной с COVID-19 (COVAN) [2].

Наиболее частым симптомом, о котором сообщалось, была одышка с последующим кашлем и потерей вкуса или запаха среди 32% пациентов, которые сообщили о стойких симптомах в течение 60-дневного наблюдения за 488 пациентами после госпитализации из-за острого COVID-19. Результаты этого наблюдательного когортного исследования также показали, что частота повторной госпитализации составила 15%, а уровень смертности – 6,7% [3]. В другом исследовании, в котором оценивали состояние 110 пациентов с COVID-19 после выписки из госпитализации из-за острого COVID-19 в течение 90 дней, наиболее частыми симптомами были утомляемость и одышка (39%), за которыми следовали нарушения сна (24%), боль в груди (12%) и кашель (11%) [60].

В последующем 6-месячном исследовании С. Huang и соавт. обследованы 1733 пациента, которые после госпитализации с COVID-19 сообщили, что усталость (63%) была наиболее частым симптомом, за ней следовали нарушения сна (26%), депрессия/беспокойство (23%) и выпадение волос (22%). Пациенты, госпитализированные с тяжелой острой дыхательной недостаточностью, вторичной по отношению к COVID-19, считаются имеющими нарушение функции легких и аномальные изображения грудной клетки при последующем наблюдении через 6 мес. На основании этих исследований утомляемость, одышка, психологический стресс (тревога, депрессия), посттравматическое стрессовое расстройство, плохая концентрация и нарушения сна наблюдались по крайней мере у 25% или более участников исследования.

ЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Поражение легких является наиболее распространенным проявлением ПКС. Частота легочных осложнений при выписке, проанализированная методом диффузии окиси углерода у 110 пациентов, составила 47,2% [61]. По данным китайского исследования, через 6 мес 50% из 349 больных после COVID-19 имели аномальную рентгенографическую картину с «матовым стеклом» на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки [52]. Однако распространенность

осложнений тромбоэмболии легочной артерии у этих пациентов неизвестна, поскольку ангиография легких не выполнялась. Бронхоэктазы и фиброзные изменения легких наблюдались у 25 и 65% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 легкой-средней степени тяжести и тяжелой степени тяжести, соответственно, через 3 мес после выписки [62].

Тяжесть и долгосрочные осложнения инфекции COVID-19 еще предстоит выяснить. Однако данные показывают, что у многих пациентов наблюдаются стойкие респираторные симптомы от нескольких недель до месяцев после первоначального диагноза COVID-19.

И вирусозависимые, и независимые механизмы способствуют повреждению эндотелия и эпителия, вызванному инвазией моноцитов и нейтрофилов, что приводит к ОРДС. Снижение диффузионной способности является наиболее часто сообщаемым физиологическим расстройством при ПКС и напрямую коррелирует с тяжестью острого заболевания. Наиболее частыми результатами КТ легких с высоким разрешением при ПКС являются постоянные помутнения «матового стекла».

Одышка, кашель, кислородная зависимость, трудности с уходом от искусственной вентиляции легких терапии, фиброзные изменения в легких, снижение диффузионной способности и снижение выносливости – частые легочные последствия, наблюдаемые у пациентов с ПКС.

Одышка является преобладающим легочным симптомом (распространенность от 40 до 50% в течение 100 дней) после острой болезни COVID-19. При 6-месячном наблюдении средняя дистанция при проведении 6-минутного шагового теста была значительно короче стандартного показателя из-за одышки. Около 6% пациентов продолжают нуждаться в дополнительном кислороде через 60 дней наблюдения.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Боль в груди описана у 20% перенесших COVID-19 через 60 дней наблюдения [63, 64], а сердцебиение и боль в груди – в 9 и 5% случаев соответственно через 6 мес. Воспалительная реакция может вызывать повреждение и гибель кардиомиоцитов в острой фазе, но в хронической фазе фиброз миокарда и кардиомиопатия могут способствовать развитию аритмий [65]. На воспаление миокарда указывалось у 60% пациентов [66].

Прямая вирусопосредованная цитотоксичность, подавление рецепторов ACE2, иммунопосредованное воспаление, влияющее на миокард и перикард, являются наиболее распространенными механизмами сердечно-сосудистого поражения, приводящими к клиническим симптомам, таким как одышка, утомляемость, миокардит, снижение сердечного резерва, нарушение регуляции сердечнососудистой и ренин-ангиотензиновой системы, вегетативная дисфункция и аритмии [4].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Частота тромбоэмболических осложнений и тромбозов, зарегистрированных у 163 пациентов через 30 дней после выписки, составила 2,5%, и они включают легочную эмболию, внутрисердечный тромб и ишемический инсульт [67]. Легочные микро- и макротромбозы наблюдались у 20–30% пациентов с COVID-19.

Острая тромбоэмболия, связанная с COVID-19, является вторичной по отношению к гипервоспалительному и гиперкоагулируемому состоянию по сравнению с чахоточной коагулопатией из-за диссеминированного внутрисосудистого свертывания [5]. Гипоксия, повреждение эндотелия, активация тромбоцитов, провоспалительные цитокины приводят к непропорционально высокой тромбоэмболии при остром COVID-19. Как продолжительность, так и тяжесть этого гипервоспалительного состояния повышают риск тромботических осложнений после COVID-19.

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Неврологическая и психиатрическая заболеваемость значительна в течение первых 6 мес после заражения SARS-CoV-2. По данным исследования, опубликованного в *Lancet Psychiatry* (2021), ретроспективно проанализированы показатели, полученные в когорте из 236 379 человек, переживших COVID-19, и контрольной группы пациентов, которые болели гриппом или другим типом респираторной инфекции, но не COVID-19, и количественно оценили заболеваемость и осложнения неврологического или психиатрического характера в течение 6 мес [52]. Частота любого такого осложнения в группе с COVID-19 составила 33,6%, в частности, тревога (17,4%), депрессия (13,7%) и бессонница (5,4%), ишемический инсульт (2,1%), психоз (1,4%), деменция (0,67%), кровоизлияние в мозг (0,56%) и паркинсонизм (0,11%). Частота этих осложнений была выше у пациентов, которым требовалась госпитализация в ОИТ (46,4%) или с энцефалопатией в острой фазе, а также она была выше по сравнению с пациентами с гриппом или другими респираторными инфекциями.

В первые 6 мес после заражения COVID-19 у 2,6% пациентов старше 65 лет и 4,7% пациентов с энцефалопатией была диагностирована деменция. Частота когнитивных и психических осложнений также увеличилась у лиц, которым не требовалась госпитализация. Наркомания и нарушения сна/бессонницы также чаще встречались в группе выживших после COVID-19 [68].

Цереброваскулярные осложнения, энцефалопатия и нейровоспалительные синдромы чаще встречаются в острой фазе. Напротив, такие симптомы, как хроническая усталость, головная боль, проблемы с памятью, вниманием и исполнительными функциями, относительно распространены при ПКС. D. Salmon-Ceron и соавт. описали усталость у 73% пациентов с ПКС и совокупность неврологических симптомов у 77%

и разделил их на сенсорные расстройства (парестезия и нейрогенная боль – 56%), головная боль (41%), память и внимание, расстройства (37%), anosmia/агевзия (30%) и другие (24%), такие как нарушения речи и терморегуляции.

Постоянная головная боль через несколько недель после выздоровления от COVID-19 является обычным явлением, и некоторые пациенты соответствуют критериям недавно возникшей стойкой ежедневной головной боли. Профиль человека, страдающего этой хронической ежедневной головной болью, – это субъект, который страдал от COVID-19 с легкими или умеренными респираторными симптомами, без первичной головной боли в анамнезе, и который проявляет головную боль в анамнезе, и который проявляет головную боль давящего типа и с началом внутри через 2 нед после исчезновения респираторных симптомов. Нейровизуализационные исследования не выявляют структурных повреждений или патологии окклюзии вен головного мозга [69, 70]. Потеря вкуса и запаха сохраняется после разрешения других симптомов не менее чем на 10% через 6 мес наблюдения [3].

Вовлечение вегетативной нервной системы, будь то иммуноопосредованное или прямое действие вируса, также может объяснить часть симптомов ПКС. Вегетативная нестабильность может усугубляться гиповолемией на ранней стадии инфекции или физическим восстановлением после длительного постельного режима [71].

Синдром ортостатической постуральной тахикардии может вызывать головокружение, нестабильность и учащенное сердцебиение, когда человек переходит из положения лежа в положение стоя, а триггером является инфекция. Описаны пациенты со стойкими симптомами и ортостатической непереносимостью после COVID-19, включая дизавтономию и синдром постуральной тахикардии, непереносимость физических упражнений, стеснение в груди и учащенное сердцебиение [71].

Диагностическими критериями синдрома ортостатической постуральной тахикардии являются:

- чрезмерная ортостатическая тахикардия, определяемая увеличением частоты сердечных сокращений более чем на 30 в минуту у взрослых (или >40 ударов в минуту у пациентов в возрасте от 12 до 19 лет) в первые 10 мин принятия вертикальной позы);
- отсутствие ортостатической гипотензии;
- сопутствующие симптомы ортостатической непереносимости;
- продолжительность ≥ 3 мес [71].

Однако различий в тестах вегетативной функции или в суточном амбулаторном мониторинге АД у пациентов с хронической усталостью после COVID-19 по сравнению с пациентами без таковой в фазе выздоровления не обнаружено. Симптомы ортостатической непереносимости присутствовали у 70% обследуемых

с утомляемостью при вставании. Эти данные взяты из исследования случай-контроль, в котором сравнивали 20 пациентов с усталостью после COVID-19 и 20 пациентов без таковой, а также тех, кто прошел автономную функцию Юинга, которая включает глубокое дыхание, активное стояние, маневр Вальсальвы, давление и холод, тесты, с электрокардиографией и мониторингом АД [60].

Предполагается, что микроваскулярные тромбы, системное воспаление, прямая вирусно-опосредованная нейротоксичность являются возможными механизмами, способствующими невропатологии при COVID-19. Длительные пребывание в ОИТ, интубация в значительной степени способствуют долгосрочным когнитивным нарушениям у пациентов с COVID-19 [60].

ЭНДОКРИННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Другой тип долгосрочных последствий COVID-19 – это те, которые влияют на эндокринную систему (описаны случаи подострого тиреоидита, дисфункции щитовидной железы и недавно возникший диабет). Вирусное повреждение, воспалительное и иммунологическое повреждение способствуют постострым эндокринным проявлениям COVID-19. Сообщалось об отдельных случаях заболевания диабетическим кетоацидозом (ДКА), подострым тиреоидитом и тиреоидитом Хашимото через несколько недель после исчезновения острых симптомов COVID-19 [35]. Имобилизация, прием глюкокортикостероидов, дефицит витамина D во время острого и постострого выздоровления от COVID-19 могут способствовать деминерализации костей.

Также зафиксированы изменения со стороны почек (снижение скорости клубочковой фильтрации), желудочно-кишечного тракта (диарея, диспепсия, боль в животе, тошнота, дисфагия и поражение кишечной микробиоты), дерматологические (алопеция, перниоз, поражения акральной кожи и т.д.) и опорно-двигательного аппарата (костная и костно-суставная боль, миалгия и мышечные спазмы) и др.

ЛЕЧЕНИЕ

ПКС можно рассматривать как мультисистемное расстройство, обычно проявляющееся респираторными, сердечно-сосудистыми, гематологическими и невропсихиатрическими симптомами по отдельности или в сочетании. Таким образом, терапия должна быть индивидуальной и включать межпрофессиональный подход, направленный на решение как клинических, так и психологических аспектов этого расстройства.

Следует оптимизировать лечение сопутствующих состояний, таких как диабет, хроническая болезнь почек, гипертония.

Пациенты должны быть обучены самоконтролю в домашних условиях с помощью устройств, одобрен-

ных FDA, которые включают пульсоксиметр, измерители АД и глюкозы в крови.

Пациентам следует рекомендовать придерживаться здорового сбалансированного питания, поддерживать надлежащую гигиену сна, ограничить употребление алкоголя и бросить курить.

В литературе в настоящее время говорится о том, что реабилитация может помочь в лечении определенных случаев длительного COVID. По отзывам, при реабилитации пациентам рекомендуется выполнять легкие аэробные упражнения в индивидуальном темпе. Уровни сложности упражнений постепенно увеличиваются в пределах допустимого уровня до тех пор, пока не будет наблюдаться улучшение утомляемости и одышки, обычно через 4–6 нед. Реабилитация также включает в себя дыхательные упражнения, которые направлены на контроль медленных, глубоких вдохов для повышения эффективности дыхательных мышц, особенно диафрагмы. Воздух следует вдыхать через нос, расширяя область живота, и выдыхать через рот. Такие легкие аэробные и дыхательные упражнения следует выполнять ежедневно по 5–10 мин в течение дня. Дополнительная модификация поведения и психологическая поддержка, по всей видимости, также могут помочь улучшить самочувствие и психическое здоровье выживших. Программы реабилитации должны быть индивидуальными, поскольку длительные проявления COVID и патофизиология могут различаться в каждом случае [52].

ПКС сам по себе является признанным осложнением COVID-19, а вторичные осложнения, связанные с этим синдромом, в настоящее время изучены недостаточно. «Выздоровление» после COVID-19 не может быть основано исключительно на отрицательном результате ПЦР или выписке из больницы. Наблюдаются заметные различия в продолжительности, тяжести и колебаниях симптомов, которые могут повлиять на качество жизни, функциональное состояние, познавательные способности и настроение выживших, а также привести к тяжелой инвалидности.

Необходимы эпидемиологические исследования детерминант и предикторов ПКС, а также для выявления групп риска и конкретных категорий, которые позволяют дифференцировать синдром хронической усталости, множественные органные последствия или синдром после ОИТ от ПКС.

Еще одна проблема, которую необходимо прояснить, – роль больного, его иммунной системы и самого вируса в сохранении симптомов [72, 73]. В будущих исследованиях следует оценить биомаркеры, которые можно использовать в клинической практике и при специфической терапии.

* * *

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература

1. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G. et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (5): 2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805
2. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021; 174 (4): 576–8. DOI: 10.7326/M20-5661
3. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
4. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
5. Chaudhary R., Kreutz R.P., Blieden K.P. et al. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (11): 1594–6. DOI: 10.1055/s-0040-1714217
6. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; 1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
7. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T. et al. APHP COVID-19 research collaboration. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect.* 2021; 82: e1–4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.002
8. Carmo A., Pereira-Vaz J., Mota V. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 2227–31. DOI: 10.1002/jmv.26103
9. Kandetu T.B., Dziuban E.J., Sikuvi K. et al. Persistence of positive RT-PCR results for over 70 days in two travelers with COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020; 1–2. DOI: 10.1017/dmp.2020.450
10. Vibholm L.K., Nielsen S.S.F., Pahus M.H. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine.* 2021; 64: 103230. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
11. Wang X., Huang K., Jiang H. et al. Long-term existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: host immunity, viral virulence, and transmissibility. *Viral Sin.* 2020; 35 (6): 793–802. DOI: 10.1007/s12250-020-00308-0
12. Кудлай Д.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П. и др. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 в условиях пандемии. *Врач.* 2020; 31 (8): 5–10. DOI: 10.29296/25877305-2020-08-01
13. Hirotsu Y., Maejima M., Shibusawa M. et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother.* 2020; 27 (2): 406–9. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.10.026
14. Li Q., Zheng X.S., Shen X.R. et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 2571–7. DOI: 10.1080/22221751.2020.1852058
15. Park S.K., Lee C., Park D. et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 19 (7): 1387–94.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.005
16. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–5. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
17. Gaebler C., Wang Z., Lorenz J.C.C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021; 591 (7851): 639–44. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w
18. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (8): 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597
19. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S. et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 106 (2): e926–e935. DOI: 10.1210/clinem/daa813
20. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (9): 739–41. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7
21. Li Q., Wang B., Mu K. et al. The pathogenesis of the thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (3): 2204–16. DOI: 10.1002/jcp.21780
22. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020; 12: eabd3876. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd3876
23. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): 370. DOI: 10.1126/science.abd4585
24. Gao Z.W., Zhang H., Liu C. et al. Autoantibodies in COVID-19: frequency and function. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (3): 102754. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102754
25. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (12): 1661–3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
26. Zhou Y., Han T., Chen J. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID. *Clin Transl Sci.* 2020; 13 (6): 1077–86. DOI: 10.1111/cts.12805
27. Elkon K., Casali P. Nature and functions of autoantibodies. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4 (9): 491–8. DOI: 10.1038/npcrheum0895
28. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur).* 2011; 6 (4): 330–6.
29. Guo Q., Wang Y., Xu D. et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018; 6: 15. DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9
30. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 2020; 44 (9): 1792–7. DOI: 10.1002/cbin.11403
31. Tavakolpour S., Rakhshandehroo T., Wei E.X. et al. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020; 225: 31–2. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
32. Cheng Y., Zhao H., Song P. et al. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019; 12 (6): 878–83. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.05.017
33. Kong M., Zhang H., Cao X. et al. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e139. DOI: 10.1017/S0950268820001557
34. Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020; 8 (1): 37. DOI: 10.1186/s40364-020-00217-0
35. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2020; 26 (3): 107–8. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111536
36. Ou M., Zhu J., Ji P. et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e175. DOI: 10.1017/S095026882000179X
37. Hu F., Chen F., Ou Z. et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17 (11): 1119–25. DOI: 10.1038/s41423-020-00550-2
38. Lamers M.M., Beumer J., Vaart J. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020; 369 (6499): 50–4. DOI: 10.1126/science.abc1669
39. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
40. Zang R., Castro M.F.G., McCune B.T. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582
41. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
42. 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; 5 (7): 667–8. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
43. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (47): e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418
44. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D. et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (11): e4058–e4063. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792
45. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *ECLINICALMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
46. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.-Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
47. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology.* 2020; 159 (4): 1302–1310.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048
48. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
49. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014; 157 (1): 121–50. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
50. Yong S.J., Tong T., Chew J. et al. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1361. DOI: 10.3389/fnins.2019.01361
51. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
52. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
53. Бородулина Е.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П. и др. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29 (3): 61–6. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66
54. Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J.* 2014; 43 (1): 276–85. DOI: 10.1183/09031936.00196412
55. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
56. Chippa V., Aleem A., Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2021 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
57. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (11): 1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551
58. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (10): 989–92. DOI: 10.1056/NEJMc2019373
59. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V. et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (6): 940–5. DOI: 10.1016/j.kir.2020.04.017

60. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol.* 2020; 34 (7–8): 1498–514. DOI: 10.1080/13854046.2020.1811894
61. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020; 55: 201217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020
62. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax.* 2021; 76: 402–4. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308
63. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A. et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 258–63. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
64. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324: 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
65. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27: 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
66. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
67. Patell R., Bogue T., Koshy A. et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020; 136: 1342–6. DOI: 10.1182/blood.2020007938
68. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8 (5): 416–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
69. Sampaio Rocha-Filho P.A., Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache.* 2020; 60: 1797–9. DOI: 10.1111/head.13941
70. Liu J.W.T.W., de Luca R.D., Mello Neto H.O. et al. Post- COVID-19 syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020; 78 (11): 753–4. DOI: 10.1590/0004-282X20200187
71. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021; 21 (1): e63–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
72. Дедов Д.В. Новая коронавирусная инфекция: клинико-патогенетические аспекты, профилактика, значение витаминов и микроэлементов. *Врач.* 2022; 33 (2): 47–9. DOI: 10.29296/25877305-2022-02-07
73. Дедов Д.В., Марченко С.Д. Витамины, железо, цинк, селен, селеносодержащие лекарственные препараты в комплексной профилактике осложнений и лечении больных COVID-19. *Фармация.* 2022; 71 (1): 5–9. DOI: 10.29296/25419218-2022-01-01

References

1. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G. et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (5): 2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805
2. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021; 174 (4): 576–8. DOI: 10.7326/M20-5661
3. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
4. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
5. Chaudhary R., Kreutz R.P., Bliden K.P. et al. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (11): 1594–6. DOI: 10.1055/s-0040-1714217
6. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; 1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
7. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T. et al. APHP COVID-19 research collaboration. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect.* 2021; 82: e1–4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.002
8. Carmo A., Pereira-Vaz J., Mota V. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID. *J Med Virol.* 2020; 92 (10): 2227–31. DOI: 10.1002/jmv.26103
9. Kandetu T.B., Dziuban E.J., Sikuvi K. et al. Persistence of positive RT-PCR results for over 70 days in two travelers with COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020; 1–2. DOI: 10.1017/dmp.2020.450
10. Vibholm L.K., Nielsen S.S.F., Pahu M.H. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine.* 2021; 64: 103230. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
11. Wang X., Huang K., Jiang H. et al. Long-term existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: host immunity, viral virulence, and transmissibility. *Viral Sin.* 2020; 35 (6): 793–802. DOI: 10.1007/s12250-020-00308-0
12. Kudlay D., Shirobokov Ya., Gladunova E. et al. Diagnosis of COVID-19. Methods and problems of virus SARS-CoV-2 detection under pandemic conditions. *Vrach.* 2020; 31 (8): 5–10 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2020-08-01
13. Hirotsu Y., Maejima M., Shibusawa M. et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother.* 2020; 27 (2): 406–9. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.10.026
14. Li Q., Zheng X.S., Shen X.R. et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 2571–7. DOI: 10.1080/22221751.2020.1852058
15. Park S.K., Lee C., Park D. et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 19 (7): 1387–94.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.005
16. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–5. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
17. Gaebler C., Wang Z., Lorenz J.C.C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021; 591 (7851): 639–44. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w
18. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (8): 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597
19. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S. et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 106 (2): e926–e935. DOI: 10.1210/clinem/dgaa813
20. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (9): 739–41. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7
21. Li Q., Wang B., Mu K. et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (3): 2204–16. DOI: 10.1002/jcp.27180
22. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020; 12: eabd3876. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd3876
23. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370 (6515): 370. DOI: 10.1126/science.abd4585
24. Gao Z.W., Zhang H., Liu C. et al. Autoantibodies in COVID-19: frequency and function. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (3): 102754. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102754
25. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (12): 1661–3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
26. Zhou Y., Han T., Chen J. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID. *Clin Transl Sci.* 2020; 13 (6): 1077–86. DOI: 10.1111/cts.12805
27. Elkon K., Casali P. Nature and functions of autoantibodies. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4 (9): 491–8. DOI: 10.1038/ncprheum0895
28. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Bucur).* 2011; 6 (4): 330–6.
29. Guo Q., Wang Y., Xu D. et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018; 6: 15. DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9
30. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 2020; 44 (9): 1792–7. DOI: 10.1002/cbin.11403
31. Tavakolpour S., Rakhshandehroo T., Wei E.X. et al. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020; 225: 31–2. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
32. Cheng Y., Zhao H., Song P. et al. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019; 12 (6): 878–83. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.05.017
33. Kong M., Zhang H., Cao X. et al. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e139. DOI: 10.1017/S0950268820001557
34. Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020; 8 (1): 37. DOI: 10.1186/s40364-020-00217-0
35. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2020; 26 (3): 107–8. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111536
36. Ou M., Zhu J., Ji P. et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e175. DOI: 10.1017/S095026882000179X
37. Hu F., Chen F., Ou Z. et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17 (11): 1119–25. DOI: 10.1038/s41423-020-00550-2
38. Lamers M.M., Beumer J., Vaart J. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020; 369 (6499): 50–4. DOI: 10.1126/science.abc1669
39. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
40. Zang R., Castro M.F.G., McCune B.T. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582
41. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
42. 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; 5 (7): 667–8. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
43. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (47): e418. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418
44. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D. et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (11): e4058–e4063. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792
45. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения

ЛП-002281-221013



The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедаквилена в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

 **Sirturo™**

 **Generium**

 **phs Фармстандарт**

46. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.-Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020

47. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology*. 2020; 159 (4): 1302–1310.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048

48. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048

49. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157 (1): 121–50. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011

50. Yong S.J., Tong T., Chew J. et al. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci*. 2019; 13: 1361. DOI: 10.3389/fnins.2019.01361

51. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4

52. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

53. Borodulina E.A., Shiroboikov Y.E., Gladunova E.P. et al. Virus-associated lung disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2020; 29 (3): 61–66 (in Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66

54. Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. 2014; 43 (1): 276–85. DOI: 10.1183/09031936.00196412

55. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

56. Chippa V., Aleem A., Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2021 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

57. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (11): 1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551

58. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (10): 989–92. DOI: 10.1056/NEJMc2019373

59. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V. et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep*. 2020; 5 (6): 940–5. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.017

60. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol*. 2020; 34 (7–8): 1498–514. DOI: 10.1080/13854046.2020.1811894

61. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020; 55: 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020

62. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021; 76: 402–4. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308

63. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A. et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27: 258–63. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052

64. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324: 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603

65. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27: 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z

66. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557

67. Patell R., Bogue T., Koshy A. et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136: 1342–6. DOI: 10.1182/blood.202007938

68. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8 (5): 416–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5

69. Sampaio Rocha-Filho P.A., Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache*. 2020; 60: 1797–9. DOI: 10.1111/head.13941

70. Liu J.W.T.W., de Luca R.D., Mello Neto H.O. et al. Post-COVID-19 syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020; 78 (11): 753–4. DOI: 10.1590/0004-282X20200187

71. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21 (1): e63–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896

72. Dedov D. New coronavirus infection: clinical and pathogenetic aspects, prevention, importance of vitamins and trace elements. *Vrach*. 2022; 33 (2): 47–49 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2022-02-07

73. Dedov D.V., Marchenko S.D. Vitamins, iron, zinc, selenium, selenium-containing drugs in the complex prevention of complications and treatment of patients with COVID-19. *Pharmacy*. 2022; 71 (1): 5–9. DOI: 10.29296/25419218-2022-01-01

POSTCOVID SYNDROME IN THE PRACTICE OF A THERAPIST

Associate Professor **V. Skvortsov, MD**; **A. Tumarenko**, Candidate of Medical Sciences; **E. Skvortsova**; **D. Shtonda**
Volgograd State Medical University

Postcoid syndrome (post-COVID-19 syndrome, Long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, PASC, chronic COVID syndrome, CCS, long-haul COVID) is a consequence of a new coronavirus infection (COVID-19), in which up to 20% of people who have had a coronavirus infection suffer from long-term symptoms lasting up to 12 weeks or longer. Postcoid syndrome is represented in ICD 10 by code U09.9 «Condition after COVID-19, unspecified.» There is no universal consensus on the definition of postcoid syndrome. Some authors suggest that the subacute period begins three weeks after the onset of symptoms, since the average duration of a positive polymerase chain reaction (PCR) in symptomatic patients is estimated at 24 days.

Key words: COVID-19, postcoid syndrome, systemic lesions, diagnostics, treatment.

For citation: Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Skvortsova E.M. et al. *Vrach*. 2022; 33 (4): 19–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-03>

Об авторах/About the authors: Skvortsov V.V. ORCID: 0000-0002-2164-3537



Российский Конгресс
ФИТНЕС, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ЗДОРОВЬЕ

3-ий Российский Конгресс ФИТНЕС, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ЗДОРОВЬЕ

при диабете, ожирении, остеопорозе,
сердечно-сосудистых и других заболеваниях

Приглашаем

Врачей эндокринологов, кардиологов, реабилитологов, травматологов, ВОП и ЛФК







ПРОГРАММА КОНГРЕССА БУДЕТ ПОДАНА НА АККРЕДИТАЦИЮ В КОМИССИЮ ПО НМО

9–10 июня 2022 г.

Москва, ул. Новый Арбат, 36