

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab121733>

# «Длинный COVID»: современное состояние проблемы. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций

С.Г. Щербак<sup>1, 2</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1, 2</sup>, Т.А. Камилова<sup>1</sup>, А.С. Голота<sup>1</sup>, С.В. Макаренко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Не все пациенты, выжившие после COVID-19, полностью выздоравливают: некоторые испытывают разнообразные стойкие симптомы, которые со временем усиливаются или ослабевают. По мере развития пандемии COVID-19 число людей с длительными симптомами быстро растёт, что увеличивает нагрузку на здравоохранение и общество.

Распространённость последствий COVID-19 существенно различается между исследованиями: в некоторых сообщается, что более чем у половины госпитализированных пациентов симптомы сохраняются не менее 6 месяцев после выздоровления от острой инфекции SARS-CoV-2, а у некоторых — более 12 месяцев. Общая распространённость остаточных симптомов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в настоящее время оценивается в 10–30%.

Этот многофакторный клинический синдром обычно называют синдромом после острого COVID (post-acute COVID syndrome), или «длинным COVID» (long COVID), и характеризуется он множеством изнурительных симптомов, включая утомляемость, затуманенность сознания, ортостатическую гипотензию с тахикардией и постнагрузочное недомогание. Многие наблюдения за состоянием после COVID-19, включая изменения в иммунной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной и вегетативной системах, совпадают с симптомами, описанными у пациентов с миалгическим энцефалитом / синдромом хронической усталости. Для подтверждения диагноза, выявления механизмов пост-COVID-ассоциированного миалгического энцефалита / синдрома хронической усталости и разработки мер профилактики и лечения необходим всесторонний лонгитюдный мониторинг симптомов. Отсутствие в настоящее время эффективно-го лечения отражает неясные причины состояний после COVID-19, на которые нельзя должным образом воздействовать, пока не будет установлен механизм.

Мультисистемные аспекты «длинного COVID» остаются плохо изученными. Пандемия COVID-19 обнажила значительный пробел в знаниях о последствиях инфекционных заболеваний, а также необходимость единой номенклатуры и классификации пост-COVID состояний, диагностических критериев и надёжных оценок этих заболеваний. Распутывание сложной биологии синдрома после острого COVID опирается на идентификацию биомаркеров в образцах плазмы и тканей, взятых у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, которые позволяют классифицировать фенотипы пациентов, у которых развился «длинный COVID».

Для полноценного лечения пациентов с пост-COVID синдромом необходимы мультидисциплинарная терапия и реабилитация. Знание физиологических механизмов, лежащих в основе долгосрочных клинических проявлений COVID-19 и состояния после COVID-19, жизненно важно для разработки соответствующей эффективной терапии.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19; последствия COVID-19; синдром после острого COVID-19; «длинный COVID»; пост-COVID-ассоциированный миалгический энцефалит / синдром хронической усталости; постинфекционный синдром; длительные пост-COVID симптомы; биомаркер; мультидисциплинарная терапия.

## Как цитировать

Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Макаренко С.В. «Длинный COVID»: современное состояние проблемы. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 1. С. 52–79. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab121733>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab121733>

# «Long COVID»: the current state of the problem. A review of foreign scientific and medical publications

Sergey G. Scherbak<sup>1, 2</sup>, Dmitry A. Vologzhanin<sup>1, 2</sup>, Tatyana A. Kamilova<sup>1</sup>, Aleksandr S. Golota<sup>1</sup>,  
Stanislav V. Makarenko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

Not all the patients diagnosed with COVID-19 can completely recover; some of them experience various persistent symptoms which wax and wane. As the COVID-19 pandemic continues, the number of people with long-term symptoms is rapidly increasing, adding to the burden on the healthcare and society.

The prevalence of the COVID-19 consequences varies between studies, with some researchers reporting that more than half of hospitalized patients suffer from long-lasting symptoms for at least 6 months after the acute SARS-CoV-2 infection, and others observing such symptoms for more than 12 months. The overall prevalence of residual symptoms in patients infected with SARS-CoV-2 is currently estimated as 10–30%. This clinical syndrome is commonly referred to as post-acute COVID syndrome (PACS) or long COVID.

This multifactorial syndrome is characterised by a variety of debilitating symptoms, including fatigue, brain fog, postural hypotension with tachycardia, and post-exertional malaise. Many of the post COVID-19 condition observations, including changes in the immune, cardiovascular, gastrointestinal, nervous and autonomic systems, are shared with those for myalgic encephalitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) patients. A comprehensive longitudinal symptom monitoring is required to confirm the diagnosis, uncover the mechanisms of post-COVID-19-associated ME/CFS, and develop the prevention and treatment measures. The current absence of an effective treatment reflects the unclear causes of the post COVID-19 conditions which cannot be targeted properly until the mechanism is established and confirmed.

The multisystem aspects of long COVID remain poorly understood. The COVID-19 pandemic has exposed a significant gap in the knowledge about the post-acute consequences of infectious diseases and the need for a unified nomenclature and classification, diagnostic criteria, and a reliable assessment of post-COVID conditions. Unraveling the complex biology of PACS relies on the identification of biomarkers in the plasma and tissue samples harvested from individuals infected with SARS-CoV-2 that will allow classification of the phenotypes of patients who develop PACS.

For a comprehensive treatment of patients with post-COVID syndrome, multidisciplinary therapy and rehabilitation are required. Understanding the physiological mechanisms underlying the long-term clinical manifestations of COVID-19 and the post-COVID-19 state is vital for the development of appropriate effective therapies.

**Keywords:** COVID-19 pandemic; consequences of COVID-19; post-acute COVID syndrome; long COVID; post-COVID-associated myalgic encephalitis/chronic fatigue syndrome; post-infection syndrome; long-term post-COVID symptoms; biomarker; multidisciplinary therapy.

## To cite this article

Sherbak SG, Vologzhanin DA, Kamilova TA, Golota AS, Makarenko SV. «Long COVID»: the current state of the problem. A review of foreign scientific and medical publications. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(1):52–79. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab121733>

## Список сокращений

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких  
МЭ — миалгический энцефаломиелит  
ОХТ — окситоцин, нейропептид  
ПЦР — метод полимеразной цепной реакции  
СХУ — синдром хронической усталости  
COS (core outcome set) — набор основных результатов

COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 года  
PACS (post-acute COVID syndrome) — синдром после острого COVID  
SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) — коронавирус-2 тяжёлого острого респираторного синдрома

## ВВЕДЕНИЕ

На третьем году пандемии стало очевидным, что COVID-19 имеет длительные последствия. Не все пациенты, у которых диагностирован COVID-19, полностью выздоравливают: у части из них наблюдаются стойкие симптомы, которые в дальнейшем ослабевают или нарастают. Во всём мире у значительной части пациентов с инфекцией коронавируса SARS-CoV-2 развивается широкий спектр стойких симптомов, не исчезающих в течение многих недель и месяцев после выздоровления [1]. У некоторых выздоровевших от COVID-19 пациентов развиваются новые осложнения в течение месяцев или лет после разрешения острого заболевания. Этот клинический синдром имеет много названий: «синдром после острого COVID» (post-acute COVID syndrome, PACS), постострые последствия COVID-19 (post-acute sequelae of COVID-19, PASC), «состояние после COVID-19», «хронический COVID», «дальнобойный COVID» (longhaul COVID) и другие, но более известен как «длительный (длинный) COVID» (long COVID), или «пост-COVID синдром». Эти термины следует считать взаимозаменяемыми.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила код Международной классификации болезней Десятой редакции (МКБ-10), относящийся к «состояниям после COVID-19» (post-COVID conditions), — U09.9.

Ключевой проблемой анализа эпидемиологии и патофизиологии PACS является отсутствие стандартизированной и биологически обоснованной дефиниции синдрома. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention, CDC) описывает состояния после COVID-19 как возникающие через 4 недели или более после заражения [2]. Международная группа клиницистов, исследователей и сотрудников ВОЗ выработала в рамках Дельфийского процесса (Delphi process) окончательное согласованное определение пост-COVID синдрома: «Состояние, которое возникает у лиц с вероятной или подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают в себя утомляемость,

одышку, когнитивную дисфункцию и другие, которые влияют на повседневную деятельность. Симптомы могут сохраняться после острого COVID-19 или возникать впервые после выздоровления от первоначального заболевания. Симптомы также могут флюктуировать или рецидивировать с течением времени» [3, 4]. Национальный институт здравоохранения Великобритании предложил дифференцировать PACS на текущий симптоматический COVID-19, продолжающийся от 4 до 12 недель после появления острых симптомов, и пост-COVID синдром для случаев, когда симптомы длятся более 12 недель от начала острого COVID-19 [5, 6]. Независимо от используемого определения, PACS может возникать у больных с самыми разными начальными проявлениями COVID-19 — от бессимптомной инфекции до крайне тяжёлого состояния [7–10].

S. Chand и соавт. [11] описывают пост-COVID синдром как мультисистемное состояние, которое может поражать пациентов с лёгкой и тяжёлой формой заболевания COVID-19. V.S. Sierpina и соавт. [12] утверждают, что PACS представляет собой не одну поствирусную сущность, а группу синдромов, к которым они относят синдром после интенсивной терапии (ПИТ-синдром), синдром пост-вирусной утомляемости и синдром «длинного COVID». Симптомы могут проявляться и комбинироваться непредсказуемым образом. Такие состояния наблюдались после других инфекций, в основном из-за персистенции иммунного ответа, продолжающегося воспаления и нарушения коагуляции. После пандемии «испанского» гриппа 1918 года поздние неврологические осложнения включали в себя длительное повреждение головного мозга примерно у миллиона человек. «Длинный COVID» — клиническая проблема, которая имеет важное значение для общественного здравоохранения, поскольку пандемия продолжается даже после её ослабления.

Больные, у которых диагностирован «длинный COVID», сообщают о постоянной изнурительной усталости, мышечной слабости, постнагрузочном недомогании, одышке, различных когнитивных и вегетативных дисфункциях и снижении показателей качества жизни. Этиология и патогенез, основные биологические механизмы, ответственные за эти симптомы, неясны. Вполне вероятно,

что отдельные пациенты с диагнозом PACS имеют лежащие в основе их симптомов различные биологические факторы, которые не являются взаимоисключающими. Индивидуальный характер симптомов PACS предполагает, что для лечения пациентов могут потребоваться разные терапевтические подходы.

Наблюдение за неисследованными хроническими последствиями COVID-19, известными как PACS, привлекло внимание к этому ранее упускаемому из виду явлению. Риск хронических осложнений у пациентов, госпитализированных с COVID-19, хорошо известен; несколько крупных когортных исследований показали наличие хронических симптомов даже у лиц с лёгким течением заболевания в течение 6 или более месяцев после появления симптомов [13–16]. Оценки распространённости «длинного COVID» существенно различаются, однако, даже по самым оптимистичным оценкам, он ложится тяжёлым бременем на миллионы людей, вызывая значительные клинические, социальные и экономические последствия. Потенциально факторами, способствующими развитию PACS, являются повреждение вирусом SARS-CoV-2 одного или нескольких органов во время острой фазы COVID-19, постоянные резервуары SARS-CoV-2 в определённых тканях, нарушение коагуляции, образование аутоантител против иммуномодулирующих белков, взаимодействие SARS-CoV-2 с микробиомом/вириомом хозяина, реактивация латентных нейротропных вирусов в условиях нарушения иммунной регуляции и повреждение тканей, вызванное затяжным воспалением [17–24].

Исследования, проводимые с использованием электронных медицинских карт, показали, что на риск развития PACS у больных COVID-19 могут влиять пол, возраст, тяжесть острого COVID-19 и наличие сопутствующих заболеваний [25].

## ДЕЛЬФИЙСКИЙ ПРОЦЕСС

Последствия для здоровья, которые сохраняются после острой фазы COVID-19 (PACS, пост-COVID синдром, «длинный COVID»), широко варьируются и представляют собой растущую глобальную проблему здравоохранения. В настоящее время нет единого мнения о последствиях для здоровья, которые следует измерять у людей с этим синдромом. В связи с быстрым ростом числа исследований, изучающих состояние после COVID-19, оценивается множество различных исходов. Такая неоднородность затрудняет возможность сравнения результатов исследований и проведения метаанализа для обоснованных решений, например в отношении эффективных методов лечения.

С целью восполнить этот пробел под руководством ВОЗ проведено международное исследование со всесторонним обзором литературы и классификацией исходов после COVID-19, которые использованы для двухэтапного онлайн-процесса Delphi, за которым

последовала онлайн-конференция для окончательной доработки набора основных исходов (core outcome set, COS). В обоих раундах Дельфийского процесса приняли участие 1148 специалистов из 71 страны. В окончательный COS вошли 11 исходов: усталость или истощение; боль; постнагрузочные симптомы; изменения в работе или профессиональной деятельности и учёбе; выживание; функционирование, симптомы и состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем; когнитивные функции; психическое здоровье; физические исходы. Таким образом, COS — это минимальный согласованный стандартизированный набор исходов, которые должны быть измерены, зарегистрированы и описаны во всех исследованиях в данной области с акцентом на наиболее важные результаты. Использование рекомендованного COS не запрещает включать в исследование другие исходы. Этот основанный на консенсусе международный COS обеспечит основу для стандартизированной оценки состояния после COVID-19. Данный проект COS ориентирован на взрослых старше 18 лет. В сентябре 2022 года коллектив исследователей данного проекта сократил список основных исходов до трёх (выживание; полнота выздоровления; функция внешнего дыхания), а также предложил шкалы для оценки степени выздоровления и нарушения функции внешнего дыхания [26].

Поскольку SARS-CoV-2 инфицировал миллионы детей и молодых людей, с целью разработки COS для детей с состоянием после COVID-19 в январе 2022 года начал работу педиатрический проект PC-COS. Хотя оптимальные сроки для оценки результатов ещё не установлены, для согласования требуется минимальный набор сроков (например 3, 6 и 12 месяцев) от начала заболевания COVID-19 [3]. Следующим шагом в разработке COS будет создание инструментов, наиболее подходящих для измерения основных исходов. В конечном итоге, использование COS обеспечит последовательную клиническую оценку исходов и разработку методов лечения, основанных на доказательствах быстро растущей группы людей с персистирующими симптомами после острого COVID-19 [27].

## ПРОГРАММА RECOVER

Изучение PACS стало основным приоритетом исследований в области постинфекционных синдромов. Национальный институт здоровья США (US National Institutes of Health, NIH) в настоящее время реализует масштабную многоцентровую исследовательскую программу «Исследование COVID для ускорения выздоровления» (Researching COVID to Enhance Recovery, RECOVER)<sup>1</sup> с целью выявления и устранения PACS; подобные инициативы есть в Великобритании и других странах [25]. Программа RECOVER представляет собой комплексный подход к изучению PACS и включает в себя клинические

<sup>1</sup> [www.recovercovid.org](http://www.recovercovid.org).



когортные исследования, охватывающие возрастной спектр (взрослые, дети, беременные), патологоанатомические исследования и исследования big data из электронных медицинских карт. Клиническое когортное исследование взрослых оценивает расстройства, затрагивающие несколько систем органов, и представляет собой двуплановое продольное метакогортное исследование, сочетающее ретроспективные и проспективные данные с вложенными исследованиями типа случай–контроль. В исследовании примут участие 15 000 человек с вероятной или подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2, а также контрольная группа из 2680 неинфицированных лиц. Рабочая гипотеза, основанная на предварительных данных, предполагает, что частота PACS составляет 25%. Основные задачи RECOVER заключаются в том, чтобы путём регистрации больших и разнообразных выборок пациентов по возрастному спектру с разным уровнем подверженности заболеваниям охарактеризовать распространённость отдалённых последствий COVID-19 и описать субфенотипы; охарактеризовать клиническое течение PACS и выявить факторы риска; выявить патофизиологические механизмы, приводящие к PACS. Выполнение этих задач поможет достичь главной цели программы RECOVER — определить мишени для терапевтического вмешательства при разных типах PACS [28].

Только что опубликовано исследование в рамках проекта RECOVER, которое основано на уверенности в том, что стратификация пациентов с «длинным COVID» позволит разработать точные стратегии клинического ведения [29]. С этой целью методами компьютерного моделирования и машинного обучения на основе электронных медицинских карт 20 532 пациентов с диагнозом U09.9 по МКБ-10 и оценки фенотипического сходства J.T. Reese и соавт. [29] идентифицировали 6 кластеров пациентов с PACS с различными профилями фенотипических аномалий, включая кластеры с отчётливыми лёгочными, нейропсихиатрическими и сердечно-сосудистыми аномалиями, а также кластер с широким спектром тяжёлых проявлений и повышенной смертностью. Кластеризацию проводили на основе терминов Онтологии фенотипов человека (Human Phenotype Ontology, HPO), обычно используемых в трансляционных исследованиях в области медицинской генетики и дифференциальной диагностики. Отмечена высокозначимая ассоциация принадлежности к кластеру с рядом ранее существовавших у пациентов состояний и степенью клинической тяжести острой фазы COVID-19. Термины HPO были разделены на следующие категории: сердечно-сосудистые, конституциональные, эндокринные, оториноларингологические (ЛОР), глазные, желудочно-кишечные, иммунологические, нейропсихиатрические, лёгочные, кожные и лабораторные. Конституциональная категория включает такие симптомы и признаки, как утомляемость, ночная потливость и ксеростомия, которые нельзя однозначно отнести к какой-то одной системе органов. Несмотря на некоторое

совпадение в распределении признаков, профили терминов и категорий были разными для шести кластеров:

- 1) кластер 1 — «мультисистемный + лабораторный» — с высокой частотой терминов в нейропсихиатрических, лёгочных, конституциональных, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и ЛОР (вертиго) категориях, а также множеством лабораторных аномалий. Повышенный уровень смертности, первоначально выявленный в одном кластере, постоянно наблюдался у пациентов, отнесённых к этому кластеру в разных медицинских центрах;
- 2) кластер 2 — «лёгочный» — с высокой частотой гипоксемии и кашля;
- 3) кластер 3 — «нейропсихиатрический» — с высокой частотой терминов «головная боль», «бессонница», «депрессия», «апноэ во сне», «нарушение движений» и «парестезии»;
- 4) кластер 4 — «сердечно-сосудистый» — с высокой частотой тахикардии, учащённого сердцебиения, гипоксемии (а также лёгочной эмболии, которая онтологически относится и к лёгочной, и к сердечно-сосудистой субиерархии);
- 5) кластер 5 — «боль/утомляемость» — с высокой частотой боли, боли в груди и утомляемости;
- 6) кластер 6 — «мультисистемная боль» — с таким же распределением терминов, как и кластер 1, но со значительно более низкой частотой лабораторных аномалий и самой высокой частотой боли среди всех кластеров.

Авторы исследования полагают, что семантическая фенотипическая кластеризация может служить основой для распределения пациентов по стратифицированным подгруппам для изучения течения болезни и терапии.

## ПОСТ-COVID СИНДРОМ

### Эпидемиология PACS

В начале пандемии клиницисты заметили, что у выживших после COVID-19 часто сохраняются разнообразные симптомы. Исследования были сосредоточены на обследовании госпитализированных пациентов, и считалось, что долгосрочные симптомы ассоциированы с тяжестью заболевания. Это неудивительно, поскольку интенсивная терапия и искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) тесно связаны с длительными последствиями, при этом у половины пациентов наблюдается снижение функций через год после выписки из больницы. Однако уже в ранних сообщениях показана высокая распространённость «длинного COVID» как среди госпитализированных, так и изолированных дома пациентов с лёгкой формой COVID-19, даже молодых людей и подростков [30]. Более 30% лиц, сообщивших о симптомах через 60 и более дней после заражения, не имели симптомов во время первоначального тестирования на SARS-CoV-2 [1].

Около 50% пациентов с острой симптоматической инфекцией COVID-19 и сопутствующими заболеваниями прогрессируют до PACS. Распространённость варьируется от 30 до 90% в течение 6 месяцев. Пациенты, перенёвшие тяжёлую форму COVID-19, с большей вероятностью будут иметь симптомы персистирующего COVID-19 [22]. Метаанализ 21 исследования показал, что общая распространённость «длинного COVID» среди 80 071 детей и подростков составила 25% [31]. Риск развития PACS выше у пациентов с 5 и более симптомами в острой фазе инфекции, чаще у женщин среднего возраста и у пациентов с ожирением и диабетом [32]. Персистенция одышки и нейропсихологических симптомов зарегистрированы у 35% негоспитализированных и 87% госпитализированных пациентов с COVID-19 [33]. Когнитивные дисфункции наблюдались у 88% пациентов [34]; от 30 до 69% пациентов с COVID-19 страдают от «длинного COVID», который авторы определяют как ряд новых, возвращающихся или продолжающихся проблем со здоровьем в течение 4 или более недель после первоначального заражения SARS-CoV-2 [35]. По данным ВОЗ, около 25% людей с COVID-19 продолжают испытывать симптомы спустя 4–5 недель после постановки диагноза, а примерно у 10% симптомы сохраняются через 12 недель [36]. Таким образом, мнение, что наличие симптомов при последующем наблюдении не связано с тяжестью острого заболевания COVID-19, не представляется обоснованным: 86% пациентов, выписанных из больницы после COVID-19, сообщили по меньшей мере об одном остаточном симптоме при последующем наблюдении (в среднем 3,5 месяца) [37], тогда как среди людей, переболевших лёгкой формой COVID-19, от пост-COVID синдрома страдают 10% [38]. Женщины значительно чаще сообщали об остаточных симптомах, включая тревожность, утомляемость и миалгию [37].

Последствия эпидемии SARS 2002–2004 гг. могут, благодаря сходству вирусов SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, дать ключ к прогнозу вероятной продолжительности PACS. Среди наиболее заметных последствий инфекции SARS-CoV-1 были типичные системные признаки постинфекционных синдромов — утомляемость и нейропсихиатрические симптомы, такие как проблемы со сном, раздражительность, депрессия, тревожность и ухудшение памяти. Согласно метаанализу J.P. Rogers и соавт. [39], распространённость последствий атипичной пневмонии на основе 12-летних наблюдений оценивается в 10–20%. После пандемии атипичной пневмонии 2003 года 60% переболевших коронавирусной инфекцией жаловались на нерешённые проблемы со здоровьем, включая хроническую усталость. Через 4 года после острой фазы инфекции 40% выживших после атипичной пневмонии 2003 года в Гонконге жаловались на постоянную усталость и другие осложнения [40]. Канадские пациенты после атипичной пневмонии сообщали о том, что через 1–3 года после инфекции они были неработоспособными из-за различных симптомов, включая постоянную усталость, диффузные

мышечные боли, депрессию, мышечную слабость и нарушения сна, определяемые как хронический пост-SARS синдром [41]. Однако многие аспекты атипичной пневмонии не были исследованы.

### Инфекция после вакцинации (прорывная инфекция)

Вакцины оказывают большее влияние на тяжесть инфекции и выживаемость заболевших, чем на предотвращение инфекции, поэтому большой интерес представляет вопрос о том, влияет ли вакцинация на риск развития «длинного COVID» у тех, кто получает прорывную инфекцию, несмотря на вакцинацию. Основная проблема в изучении этого вопроса заключается в том, что неизвестное число случаев COVID-19 у вакцинированных людей будет упущено, поскольку пациенты с лёгкими симптомами с меньшей вероятностью будут обследованы и диагностированы [30].

Исследование повторного заражения после вакцинации и его влияния на «длинный COVID» дало противоречивые результаты. Прорывные инфекции зарегистрированы у 3% вакцинированных израильских медицинских работников, у 19% из них симптомы продолжались более 6 недель [42]. В британском исследовании вакцинированные пациенты с прорывными инфекциями имели более высокую вероятность бессимптомного течения заболевания и значительно более низкий риск персистенции симптомов по сравнению с невакцинированными лицами [25, 43]. Исследование, в котором 9479 вакцинированных пациентов с COVID-19 сравнили с невакцинированными контрольными группами, обнаружило защитный эффект вакцин на тяжесть и клинический исход острого заболевания, но не выявило разницу в риске «длинного COVID» [44].

Остаётся нерешённым вопрос, сохраняется ли защитный эффект вакцинации на развитие «длинного COVID» у инфицированных штаммом Delta и доминирующим в настоящее время штаммом Omicron. Повод для оптимизма заключается в том, что вакцинация предотвращает бесчисленное количество острых случаев COVID-19, многие из которых могли бы перерасти в «длинный COVID» [30].

Z. Al-Aly и соавт. [45] использовали электронные базы данных по здравоохранению Департамента по делам ветеранов США, чтобы выяснить, развиваются ли у людей с прорывной инфекцией SARS-CoV-2 пост-COVID последствия, и сравнить величину риска у людей с прорывной инфекцией и людей с инфекцией SARS-CoV-2 без предшествующей вакцинации, а также отдельно у госпитализированных с прорывной инфекцией и госпитализированных с сезонным гриппом. Когорта из 33 940 человек с прорывной инфекцией SARS-CoV-2 и контрольные группы людей без признаков инфекции SARS-CoV-2, включая современные (не болевшие COVID-19,  $n=4\,983\,491$ ), исторические (до пандемии,  $n=5\,785\,273$ ) и вакцинированные ( $n=2\,566\,369$ ) контроли,

созданы для 6-месячного наблюдения. Через 6 месяцев после заражения у людей с прорывной инфекцией отмечен более высокий риск смерти ( $HR^2$  1,75) и развития пост-COVID синдрома ( $HR$  1,50), включая лёгочные, сердечно-сосудистые, коагуляционные и гематологические, желудочно-кишечные, почечные, метаболические, скелетно-мышечные, неврологические и психические расстройства, по сравнению с соответствующим контролем, и более низкий риск смерти ( $HR$  0,66) и развития «длинного COVID» ( $HR$  0,85) по сравнению с невакцинированными пациентами с инфекцией SARS-CoV-2 ( $n=113\,474$ ). Результаты исследования свидетельствуют о том, что вакцинация до заражения обеспечивает лишь частичную защиту в постострой фазе заболевания и не может оптимально уменьшить долгосрочные последствия COVID-19 для здоровья.

Сравнение случаев прорывной инфекции с инфекцией SARS-CoV-2 без предшествующей вакцинации в одном и том же лечебном учреждении показало, что снижение риска становилось всё более заметным по мере возрастания неотложности лечения (статуса госпитализации от негоспитализированных к госпитализированным и от госпитализированных к помещённым в отделение интенсивной терапии) и наиболее выраженным у пациентов с расстройствами коагуляции и функции внешнего дыхания. У лиц с прорывной инфекцией SARS-CoV-2 выявлен более высокий риск смерти и пост-COVID осложнений, чем у больных сезонным гриппом. Снижение риска проявлений «длинного COVID» более выражено у реципиентов вакцин BNT162b2 и мРНК-1273 по сравнению с векторной вакциной Johnson & Johnson Ad26.COV2.S.

Механизмы переноса эффекта снижения риска с острой на постострую фазу заболевания не совсем ясны. Для оптимального снижения риска долгосрочных последствий для здоровья от инфекции SARS-CoV-2 необходимы меры по профилактике прорывных инфекций [45].

## Клинические особенности «длинного COVID»

«Длинный COVID» всё ещё не полностью охарактеризован. Гетерогенность популяций пациентов и несогласованность определения пациентов с PACS затрудняют сравнение результатов исследований и проверку гипотез о причинах PACS. Дельфийский консенсус под эгидой ВОЗ принял определение «длинного COVID» как случая с клинической картиной, в которой преобладает сочетание одышки, слабости и когнитивных симптомов, таких как нарушение памяти и концентрации внимания, которые влияют на повседневную деятельность и длятся более трёх месяцев от начала острого COVID-19 [22, 30].

Коронавирус SARS-CoV-2 не уникален в своей способности вызывать отдалённые последствия. «Длинный COVID» напоминает синдромы, которые следуют за некоторыми другими инфекциями. Аналогичные эффекты

наблюдали после эпидемий SARS и MERS [46]. Ещё 150 лет назад такие понятия, как неврастения и летаргический энцефалит, получили распространение как синдромы усталости, тревожности, депрессии и невралгии, которые часто возникали после таких инфекций, как грипп, хотя причинно-следственная связь до сего дня строго не доказана. Во всех этих синдромах постоянная патологическая усталость является ключевым симптомом. Сходные клинические проявления постинфекционных синдромов, вызванных разными микробами, позволяют предположить, что реакция хозяина — более важная детерминанта, чем этиологический агент. Интересно, что некоторые симптомы, такие как нарушение вкуса/обоняния и одышка, характерны для «длинного COVID», что указывает на концептуальное отличие «длинного COVID» от других постинфекционных синдромов [30].

PACS может включать в себя ухудшение или потерю памяти, желудочно-кишечные расстройства, утомляемость, аносмию, одышку и другие симптомы [23]. Аносмия и агевзия часто регистрируются, но, по-видимому, возникают относительно независимо от других стойких симптомов [47]. Согласно сообщениям многих авторов, преобладающими симптомами являются впервые возникшая одышка (в том числе впервые возникшая после выздоровления от COVID-19), кашель, учащённое сердцебиение, утомляемость и затуманенность сознания (табл. 1). Одышка наблюдалась после COVID-19 более чем у половины пациентов [48], причём чаще у женщин моложе 50 лет [49]. Утомляемость особенно изнурительна при наличии других симптомов [48]. Другие распространённые симптомы — желудочно-кишечные расстройства, миалгия, головные боли, выпадение волос, депрессия, тревожность, расстройства настроения, посттравматический стресс, бессонница, хронический ринит, озноб, боль в горле [12, 37]. Персистенция и/или заметное увеличение выраженности симптомов (лихорадка, головокружение, боль в груди, одышка, желудочно-кишечные симптомы) в раннем постостром периоде могут свидетельствовать о гипертрофическом состоянии [50].

Перечень последствий не является исчерпывающим. Долгосрочные данные о симптомах «длинного COVID» в настоящее время отсутствуют; но уже известно, что они могут сохраняться несколько месяцев после острой фазы заболевания. «Длинный COVID» является диагнозом исключения, и необходимо исключить альтернативные объяснения симптомов, прежде чем диагностировать их как последствия COVID-19. Стойкие симптомы, связанные с COVID-19, разочаровывают пациентов, которые просто хотели бы вернуться к уровню функционирования до COVID-19. Обращение за медицинской помощью пациентов с сохраняющимися симптомами станет следующей волной пандемии [38]. При обследовании таких пациентов важно не игнорировать эмоциональный аспект COVID-19 у пациентов с устойчивыми симптомами [51].

<sup>2</sup>  $HR$  (hazard ratio) — коэффициент опасности, отношение рисков.



**Таблица 1.** Последствия COVID-2019 [38]**Table 1.** Consequences of COVID-2019 [38]

Система организма	Основные симптомы
Дыхательная (лёгкие)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• одышка</li> <li>• кашель</li> <li>• непереносимость физической нагрузки</li> <li>• фиброз лёгких</li> </ul>
Центральная нервная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инсульт</li> <li>• полиневропатия</li> <li>• головные боли</li> <li>• гипосмия</li> <li>• умственная усталость и спутанность сознания (туман в голове: трудности мышления и концентрации внимания, «каша в голове»)</li> <li>• делирий</li> </ul>
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• боль в груди</li> <li>• инфаркт миокарда</li> <li>• кардиомиопатия</li> <li>• аритмии</li> <li>• сердечная недостаточность</li> <li>• дисфункция левого желудочка и миокардит</li> <li>• коагулопатии и тромбозы</li> <li>• ортостатическая гипотензия</li> </ul>
Желудочно-кишечная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• абдоминальная боль</li> <li>• желудочно-кишечное кровотечение</li> <li>• тошнота, рвота, диарея</li> <li>• гепатит</li> <li>• панкреатит</li> </ul>
Выделительная (почки)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гломерулопатии</li> </ul>
Скелетно-мышечная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• миалгии</li> <li>• артралгии</li> </ul>
Покровная (кожа)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• поражения кожи</li> <li>• дистальные поражения, подобные обморожению</li> </ul>
Психическая сфера	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тревожность</li> <li>• депрессия</li> <li>• бессонница</li> <li>• посттравматическое стрессовое расстройство</li> </ul>
Конституциональные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• слабость</li> <li>• лихорадка</li> </ul>

Считается, что начало пост-COVID состояния не зависит от тяжести исходной инфекции, ранее существовавших болезней/состояний или возраста [52]. Однако 6-месячное наблюдение 1733 выписанных из больницы пациентов обнаружало прямую корреляцию количества поствирусных симптомов со степенью тяжести течения COVID-19. Так, пациенты с более тяжёлым течением COVID-19 во время пребывания в больнице имели более серьёзные нарушения диффузионной способности лёгких и аномальные

проявления при визуализации органов грудной клетки [35]. Одышка и нейропсихологические симптомы зарегистрированы через 2 месяца у 35% негоспитализированных пациентов и 87% пациентов, которые были госпитализированы во время острой фазы COVID-19 [53]. Частота стойких симптомов выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями или более тяжёлым течением острой инфекции SARS-CoV-2. Физические и психологические симптомы, с которыми сталкиваются пациенты с «длинным COVID», аналогичны симптомам у переживших сепсис или другие крайне тяжёлые состояния, возникающие при нарушении иммунной регуляции [54].

Людей с PACS можно разделить на несколько групп. У пациентов, выздоравливающих от тяжёлой формы COVID-19, может быть повреждение лёгких или других органов в результате пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома, или у них могут быть тяжёлые симптомы, характерные для постреанимационного синдрома. Для этой группы пациентов характерно длительное или неполное выздоровление [55]. Другая группа пациентов с PACS включает в себя тех, кто испытывает синдром, характеризующийся необъяснимым снижением толерантности к физической нагрузке, изнурительной слабостью, когнитивными и сенсорными нарушениями, головными болями, миалгией и повторяющимися гриппоподобными симптомами. Основные черты этого синдрома имеют поразительное сходство с другими постинфекционными синдромами, включая миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/ХУ) [56, 57]. Этот синдром не связан с тяжестью острого COVID-19, часто развивается после лёгкого или умеренного начального заболевания или даже после бессимптомной инфекции и, в отличие от острого COVID-19 (которым чаще болеют пожилые мужчины), выявляется преимущественно у женщин среднего возраста. COVID-19 может выявить или спровоцировать другие расстройства, такие как синдром Гийена-Барре, синдром постуральной ортостатической тахикардии и диабет. Были также выявлены проблемы с коагуляцией после COVID-19, приводящие к тромботическим явлениям после выздоровления [58]. Примечательно, что PACS после COVID-19 лёгкой или средней степени тяжести характеризуется набором определённых основных симптомов: непереносимостью физической нагрузки, утомляемостью (патологической усталостью, обессиленностью), нейрокогнитивными и сенсорными нарушениями, гриппоподобными симптомами, невосстанавливающимся сном, миалгией/артралгией и множеством неспецифических симптомов с разной степенью выраженности [59].

## Патогенез пост-COVID синдрома

Потенциальные объяснения хронической усталости и других симптомов «длинного COVID» включают уменьшение доставки кислорода в ткани из-за сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции, а также митохондриальную



дисфункцию, нарушающую клеточную биоэнергетику. Коагулопатии и эндотелиальная дисфункция играют ключевую роль в патогенезе при остром и постостром COVID-19 [60], учитывая, что факторы коагуляции тромбин и фактор Ха непосредственно расщепляют S-белок SARS-CoV-2, усиливая инфекцию на стадии проникновения вируса [61]. Эти нарушения увеличиваются даже у вакцинированных лиц [45] и, вероятно, лежат в основе повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у выживших после COVID-19 [62].

Большая совместная группа исследователей, организованная Институтом системной биологии (Сиэтл, США), провела мультиомный анализ системной биологии более 200 человек, за которыми наблюдали в течение 2–3 месяцев после острой инфекции [23]. Данные мультиомного анализа свидетельствуют о том, что с развитием PACS ассоциированы несколько факторов, включая ранее существовавший сахарный диабет, высокий уровень виремии SARS-CoV-2 и реактивацию вируса Эпштейна–Барр во время острой инфекции SARS-CoV-2. Исследователи также обнаружили аутоантитела, в том числе против интерферонов (IFN) типа I, которые могут предсказать развитие PACS. Анти-IFN- $\alpha 2$  и антинуклеарные аутоантитела коррелируют с пост-COVID респираторными и желудочно-кишечными симптомами. Авторы предполагают вероятные механизмы, с помощью которых инфекция SARS-CoV-2 может вызывать стойкие симптомы. Например, более высокая степень виремии SARS-CoV-2 отражает более высокую вирусную нагрузку на ткани и повышенную вероятность поражения органов-мишеней и может быть связана с иммунологическими нарушениями, ведущими к органной дисфункции; некоторые из них могут сохраняться после выздоровления. Обнаруженные у пациентов с острым COVID-19 анти-IFN-антитела [63] предполагают другой механизм, который может связать воедино ослабленный противовирусный ответ, усиленное воспаление и генерацию аутоиммунных процессов [25].

Исследование пациентов во время острой инфекции и в течение года после выздоровления идентифицировало SARS-CoV-2-специфичную иммуноглобулиновую сигнатуру во время острой инфекции у тех пациентов, у которых впоследствии развился PACS. В частности, низкие титры IgM и IgG3 во время острой инфекции являются фактором риска PACS, связанным, как полагают авторы, со снижением продукции IFN I типа, приводящим к нарушению переключения изотипов. Используя эти лабораторные показатели в сочетании с клиническими факторами (например, анамнестической астмой, количеством острых симптомов COVID-19), а также с возрастом, C. Cervia и соавт. [64] создали прогностическую модель для выявления пациентов, у которых развился PACS. Q. Liu и соавт. [65] обнаружили различия в микробиоме кишечника, связанные с нейropsychиатрическими и лёгочными симптомами PACS. Растущий массив таких исследований свидетельствует о том, что комбинация факторов вируса

и хозяина, включая персистенцию вирусного антигена [66], остаточное воспаление [67, 68], микрососудистую дисрегуляцию [69] и аутоиммунные явления [70], может способствовать развитию PACS.

Появляются доказательства длительной персистенции вируса SARS-CoV-2. У 1/3 выздоровевших от COVID-19 вирусная РНК выявлялась в эндоскопических биоптатах через 3 месяца от первоначального диагноза COVID-19 [20]. Нуклеокапсидный белок и РНК вируса SARS-CoV-2 обнаружены в кишечнике, геморроидальных узлах, печени, желчном пузыре и лимфатических узлах пациентов, выздоровевших от COVID-19, в интервале от 9 до 180 дней после отрицательного результата анализа мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 [18]. Следует отметить, что компоненты вируса SARS-CoV-2 не обязательно локализованы в тканях, ассоциированных с PACS, чтобы можно было наблюдать такие эффекты [59]. В настоящее время не известно, что вызывает PACS — персистенция вируса или наличие остаточных вирусных фрагментов [71].

Обнаружение S-белка SARS-CoV-2 в образцах плазмы, взятых у пациентов с PACS в определённые моменты времени в интервале 2–12 месяцев после заражения, предполагает наличие реплицирующихся вирусных резервуаров. Временные колебания уровней антигена указывают на важность неоднократного отбора проб. Небольшая часть когорты пациентов с PACS была госпитализирована в острой фазе COVID-19, что позволяет предположить, что результаты связаны с инфекцией SARS-CoV-2, а не с последствиями тяжёлого течения заболевания и госпитализации [24]. Посмертное исследование тканей выявило РНК вируса SARS-CoV-2 в нескольких анатомических участках в течение 7 месяцев после появления симптомов, что подтверждает персистенцию вирусного антигена [66]. Высокие уровни S-белка вируса SARS-CoV-2 обнаружены в плазме крови в результате попадания вирусного антигена из кишечника в кровоток у детей, у которых через несколько недель после заражения SARS-CoV-2 развился мультисистемный воспалительный синдром [72]. РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в фекалиях в течение 7 месяцев после первоначального заражения [73].

Возникает вопрос, если вирусные резервуары сохраняются в организме пациентов с PACS, почему вирусный нуклеокапсид (N) не обнаруживается у большего числа пациентов? Возможно, N-белок преимущественно гидролизует, тогда как белок шипа эффективно транспортируется в кровоток, избегая деградации, например, вследствие включения S-белка SARS-CoV-2 во внеклеточные везикулы, циркулирующие в крови пациентов [74]. Или, возможно, что циркулирующие анти-N-антитела эффективнее удаляют N-белок, чем анти-S-антитела выводят S-белок. Однако S-белок можно обнаружить, даже если уровни нейтрализации были высокими. Кроме того, форма PACS зависит от ткани, в которой сохраняется вирусный резервуар. Эта гетерогенность может влиять на то, будет обнаружен S-белок или N-белок.

Важно отметить, что субъединица S1 выявляется реже, чем полноразмерный S-белок. Теоретически субъединица S1 должна обнаруживаться как часть S-белка, однако результаты показывают, что доступность обоих эпитопов S1 зависит от конформации циркулирующего S-белка. Z. Swank и соавт. [24] предполагают, что S-белок встроен либо в мембрану, либо в вирусные частицы, либо во внеклеточные везикулы, либо в остатки мёртвых инфицированных клеток. Для решения этих остающихся без ответа вопросов необходимы дополнительные исследования.

Нерешённая проблема COVID-19 заключается в том, что методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) часто (непрерывно или периодически) выявляется РНК коронавируса SARS-CoV-2 у пациентов через несколько недель или месяцев после выздоровления от первоначальной инфекции при отсутствии доказательств репликации вируса [75]. Когортные исследования субъектов, находившихся на строгом карантине после выздоровления от COVID-19, показали, что некоторые «повторно положительные» случаи не были вызваны реинфекцией [76]. Оказалось, что ДНК-копии РНК вируса SARS-CoV-2 могут интегрироваться в геном инфицированной клетки, а затем экспрессироваться в виде химерных транскриптов, объединяющих вирусные и клеточные последовательности. Важно отметить, что такие химерные транскрипты обнаружены в тканях пациентов и что большинство всех вирусных транскриптов происходят из интегрированных последовательностей. Это согласуется с механизмом обратной транскрипции и ретропозиции, опосредованным ретротранспозоном LINE1. Элементы LINE1, тип автономных ретротранспозонов человека, занимают ~17% генома человека. Транскрипция интегрированных ДНК-копий вирусной РНК может быть причиной положительных результатов ПЦР в течение длительного времени после того, как первоначальная инфекция была устранена. Более того, экспрессия эндогенного LINE1 и других ретротранспозонов в клетках обычно повышается при вирусной инфекции, включая инфекцию SARS-CoV-2 [77]. Хотя вероятность интеграции в одном и том же геномном локусе у разных пациентов/тканей может быть низкой из-за случайного процесса интеграции, во всём мире более 640 миллионов человек инфицированы SARS-CoV-2 [78], поэтому даже редкое событие может иметь большое клиническое значение. Важно подчеркнуть, что обнаружены только субгеномные последовательности вирусного генома, интегрированного в ДНК клетки-хозяина, и инфекционный вирус не может быть получен из таких интегрированных субгеномных последовательностей SARS-CoV-2.

Возможность интеграции РНК-последовательностей SARS-CoV-2 в геном человека и экспрессии в виде химерных РНК ставит ряд вопросов для будущих исследований. Экспрессируют ли интегрированные последовательности SARS-CoV-2 в вирусные антигены у пациентов и могут ли они влиять на клиническое течение заболевания? Имеющиеся клинические данные свидетельствуют о том,

что лишь небольшая часть клеток в тканях пациентов экспрессирует вирусные белки на уровне, определяемом иммуногистохимически. Но если такая клетка выживает и представляет вирусный или химерный неоантиген после устранения инфекции, это может вызвать как непрерывную стимуляцию иммунитета без образования инфекционного вируса, так и защитный ответ или состояние аутоиммунитета, как это наблюдалось у некоторых пациентов [79]. Неизвестно, сколько антигенпрезентирующих клеток необходимо для индукции антигенного ответа, но индуцированная вирусной инфекцией экспрессия LINE1 может стимулировать интеграцию генома SARS-CoV-2 в геном инфицированной клетки. Экспрессия таких интегрированных вирусных последовательностей потенциально представляет собой естественную форму ДНК-вакцины [80].

PACS может быть вызван аутоиммунной активацией из-за того, что аутореактивные Т- и В-клетки, которые обычно подавляются, могут временно активироваться вследствие нарушения функции регуляторных Т-клеток или стимуляции высокими уровнями цитокинов. Аутоиммунные лимфоциты могут активироваться, если антигены патогенного происхождения имитируют собственные антигены инфицированного организма, что приводит к так называемой молекулярной мимикрии. В настоящее время имеется множество доказательств образования аутоантител у пациентов с COVID-19 [81–83]. Группа немецких исследователей показала наличие аутоантител против множества различных рецепторов GPCR (G-protein coupled receptors) у всех исследованных ими пациентов, перенёвших COVID-19. Персистирующие аутоантитела против GPCR вызывают длительные нарушения баланса нейрональных и сосудистых процессов. По мнению авторов, комплекс аутоантител–GPCR может функционировать как агонист некоторых рецепторов, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой и нервной систем, например  $\beta$ 2-адренорецепторов или рецептора AT1 ангиотензина II, вызывая соответствующие функциональные эффекты. Однако сам факт наличия антител против рецепторов GPCR не обязательно влечёт за собой пост-COVID синдром. У двух пациентов комплекс аутоантител–GPCR присутствовал, а пост-COVID симптоматики не было [84]. Женщины подвержены гораздо более высокому риску развития аутоиммунных заболеваний (как и риску развития PACS), чем мужчины [59].

Третьим возможным механизмом патогенеза PACS является нарушение регуляции микробиома, виroma или микобиома, вызванное первоначальной инфекцией или иммунными реакциями, возникшими после неё. Виремия вируса Эпштейна–Барр на момент постановки диагноза COVID-19 является одним из прогностических факторов риска развития PACS, однако неясно, отражает виремия вируса Эпштейна–Барр тяжесть исходного заболевания или непосредственно способствует развитию PACS [23].

PACS могут быть вызваны неспособностью восстановить повреждение тканей, вызванное инфекцией,

и последующими иммунопатологическими эффектами. Например, повреждение сосудов и фиброз в лёгких, возникающие во время острой респираторной инфекции, приводят к длительной дыхательной дисфункции, особенно при хронических последствиях тяжёлых случаев COVID-19 со значительным повреждением лёгких. Этиопатогенезу PACS может способствовать микротромбоз с последующим воспалением сосудов или гипоперфузией в определённых тканях [69]. Однако первопричина развития микротромбоза может относиться к одному из рассмотренных механизмов.

Иммуногистохимический, электронно-микроскопический и молекулярный анализ аутопсийного материала из различных тканей позволил установить, что характерным паттерном повреждения поражённых органов у пациентов с COVID-19 является интуссусцепционный ангиогенез — динамический внутрисосудистый процесс ремоделирования сосудов, который изменяет структуру микроциркуляции и характеризуется образованием цилиндрических микроструктур, перекрывающих просвет мелких сосудов и капилляров. При интуссусцепционном ангиогенезе существующий сосуд изменяется за счёт инвагинации эндотелия и образования внутрипросветной перегородки, что в конечном итоге приводит к образованию двух новых просветов. Это изменяет гемодинамику внутри сосуда, что приводит к замене ламинарного потока турбулентным, неоднородным потоком. Интуссусцепционный ангиогенез, возникающий из-за ишемии, вызванной тромбозом, сам по себе является фактором образования дополнительных микротромбов в лёгких, сердце, печени, почках, головном мозге и плаценте пациентов с COVID-19. Эти изменения могут способствовать патогенезу постострых интерстициальных фиброзных изменений органов и клинической картине «длинного COVID» [85].

Профилактика PACS является неотложным приоритетом общественного здравоохранения, поэтому важно выяснить, связано ли лечение в острой фазе COVID-19 со степенью риска постострых осложнений. Y. Xie и соавт. [86] сравнили лиц с положительным тестом на SARS-CoV-2, которых лечили пероральным нирматрелвиром в течение 5 дней ( $n=9217$ ), с теми, кто не получал противовирусного лечения COVID-19 или лечения антителами во время острой фазы инфекции SARS-CoV-2 (контрольная группа,  $n=47\,123$ ). Результаты оценки влияния нирматрелвира (по сравнению с контролем) на 12 пост-COVID осложнений сообщались как коэффициент риска (HR) и снижение абсолютного риска (absolute risk reduction, ARR) через 90 дней. Лечение нирматрелвиром ассоциировалось со снижением риска PACS (HR 0,74; ARR 2,32), включая снижение риска 10 из 12 пост-COVID осложнений (дисритмия и ишемическая болезнь сердца со стороны сердечно-сосудистой системы; коагуляционные и гематологические нарушения, такие как тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия лёгочной артерии; утомляемость; заболевания печени; острая болезнь почек; мышечные боли; нейрокогнитивные нарушения

и одышка). Нирматрелвир также ассоциировался со сниженным риском смерти после выздоровления от COVID-19 (HR 0,52; ARR 0,28) и госпитализации после выздоровления от COVID-19 (HR 0,70; ARR 1,09), сниженным риском PACS у вакцинированных и реинфицированных. Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что лечение нирматрелвиром в острой фазе COVID-19 снижает риск развития PACS, независимо от статуса вакцинации и истории предшествующей инфекции [86].

Лечение ремдесивиром во время госпитализации по поводу острого COVID-19 предотвращает до 1/3 случаев «длинного COVID». Кортикостероиды (дексаметазон и преднизолон) широко используются в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 из-за их доказанной эффективности в отношении тяжёлой формы заболевания, но они неэффективны при лёгкой форме COVID-19. Нет доказательств того, что лечение кортикостероидами при остром COVID-19 может предотвратить «длинный COVID» [87].

### **Совпадение пост-COVID симптоматики с симптомами миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости**

Диагноз «миалгический энцефаломиелит / синдром хронической усталости» (МЭ/СХУ) часто ставят пациентам с постинфекционными синдромами [59]. МЭ/СХУ представляет собой сложное заболевание, характеризующее системной непереносимостью физической нагрузки, которая проявляется преимущественно неврологическими и иммунологическими симптомами и сопровождается хронической усталостью, которая не снимается ни сном, ни отдыхом и часто сопровождается хронической мышечной слабостью и болью в сочетании с рядом других изнурительных симптомов, таких как вегетативные нарушения, эндокринная дисфункция и нарушение клеточного энергетического метаболизма и транспорта ионов. Проявление симптомов МЭ/СХУ варьируется от лёгкого до тяжёлого, 25% пациентов прикованы к постели. На развитие слабости влияют многие факторы, связанные с множественными внутриклеточными механизмами, что указывает на гетерогенность этого заболевания. Биохимические детерминанты слабости часто связаны с иммунопатологией и метаболическими нарушениями [53]. Пациенты с этим расстройством испытывают усиление симптомов после физических, когнитивных или эмоциональных нагрузок. Эпизоды усиления симптомов описываются терминами «постнагрузочное недомогание» или «постнагрузочное обострение симптомов» и могут длиться несколько дней, недель или месяцев и даже переходить в необратимое ухудшение состояния. Признаками, часто наблюдаемыми при МЭ/СХУ, являются нарушение способности функционировать дома или на работе, длящееся более 6 месяцев и сопровождающееся выраженной утомляемостью,



которая не уменьшается в покое; нейрокогнитивные нарушения («мозговой туман»), невосстанавливающийся сон, боль, нарушения чувствительности, желудочно-кишечные расстройства и различные формы вегетососудистой дистонии. В 75% случаев началу МЭ/СХУ предшествовал инфекционный эпизод. Постэпидемическое возникновение этого расстройства подчёркивает его концептуальное совпадение с постинфекционными синдромами, при которых объективно задокументирован провоцирующий инфекционный агент. Сходство симптоматики постинфекционных синдромов, независимо от инфекционного агента, и совпадение клинических признаков с МЭ/СХУ предполагают общий патогенез, однако в настоящее время неясно, следует ли считать эти термины синонимами [59].

«Длинный COVID» проявляется как поствирусное, мультисистемное, ремиттирующее и рецидивирующее заболевание, похожее по основной симптоматике на МЭ/СХУ — связанное с нейровоспалением состояние, характеризующееся рядом изнурительных хронических симптомов, включая сильную хроническую усталость, затуманенное сознание (мозговой туман), скелетно-мышечную боль и постнагрузочное недомогание [56]. Поствирусная и многофакторная этиология МЭ/СХУ выявила нейроиммунные истоки заболевания, которые можно сравнить с пост-COVID состояниями [53]. В исследовании С. Kedor и соавт. [88] 45% пациентов с COVID-19 через 6 месяцев после заражения соответствовали критериям МЭ/СХУ. В другом исследовании, проведённом в 56 странах и включившем 3762 больных COVID-19 с персистирующими симптомами, более 40% пациентов, не восстановившихся после COVID-19, испытывали крайнюю степень усталости, 57% участников сообщили об одном из основных симптомов МЭ/СХУ — постнагрузочном недомогании [8].

**Гипотетический механизм развития МЭ/СХУ-подобного пост-COVID состояния, опосредованный рецептором ACE2.** Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки начинается со связывания с клеточным рецептором ACE2. Полиморфизм ACE2 Ins/Del влияет на восприимчивость к COVID-19, способствует развитию более агрессивного инфекционного профиля [89] и может быть связан с возникновением состояния после COVID-19. Заболеваемость и смертность больных COVID-19 ассоциированы с аллелем D (deletion) гена ACE2. Полиморфизмы ACE2 могут действовать как прогностические биомаркеры МЭ/СХУ. В частности, T-аллель полиморфного сайта rs4968591 в гене ACE2 и генотип TT ассоциированы с высокой аллопатической нагрузкой (кумулятивный, интегральный показатель стрессовых нагрузок), высокими уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6 (IL-6) и низкими уровнями кортизола в моче (у женщин) при МЭ/СХУ. Необходимо определить, коррелирует ли полиморфизм ACE2 с появлением и развитием МЭ/СХУ-подобных симптомов у пациентов с пост-COVID состояниями [53].

**Общие сети генных взаимодействий при PACS и МЭ/СХУ.** Методами биоинформатики и системной

биологии установлены 9 генов (*CXCL8*, *B2M*, *SOD1*, *BCL2*, *EGF*, *SERPINE1*, *S100A8*, *S100A9* и *HMGB1*), 5 основных белков-хабов (IL-6, IL-1 $\beta$ , CD8A, TP53 и CXCL8), 3 узловых транскрипционных фактора (CEBPG, KLF8 и WRNIP1) и сети взаимодействий между ними, общие между PACS и МЭ/СХУ. Кроме того, выявлена корегуляторная сеть взаимодействий между генами транскрипционных факторов и микроРНК. В общей сложности 130 генов, кодирующих транскрипционные факторы, и 102 микроРНК взаимодействуют с девятью общими генами. Среди идентифицированных микроРНК наивысшую степень взаимодействия продемонстрировала hsa-miR-204. Как регулятор генной экспрессии miR-204 может участвовать в экспрессии генов, связанных с нейротрансмиттерами и ионными каналами. Полученные данные использованы для прогнозирования лекарств-кандидатов, среди которых выделены 10 самых значимых (взаимодействующих с большинством из 9 генов, общих между PACS и МЭ/СХУ): форболмиристатацетат, дексаметазон, пальмитиновая кислота, пирролидиндитиокарбамат, лактактин, кальций CTD (Comparative Toxicogenomics Database) 00005559, медь CTD 00005706, серебро CTD 00006742, TPEN CTD 00001994, PD 98059 CTD 00003206. На основании генной онтологии выявленные патогенетические связи между PACS и МЭ/СХУ, сети генных взаимодействий и потенциальные терапевтические препараты для клинической практики подлежат тщательной экспериментальной проверке [90].

**Психоневрологические дисфункции при пост-COVID состояниях и МЭ/СХУ.** Различные симптомы «длинного COVID» (необъяснимая усталость/непереносимость физической нагрузки, нарушения вегетативной нервной системы и чувствительности) совпадают с симптомами полинейропатии тонких волокон. Слабость присутствовала у 98% респондентов, постнагрузочное недомогание — у 89%, скелетно-мышечная боль — у 94%, когнитивная дисфункция — у 85% [8]. Наиболее распространённым симптомом, связанным с воспалением, после выздоровления от COVID-19 оказалась утомляемость (47%). Во время острой фазы инфекции госпитализация пациентов с утомляемостью была более длительной, хотя связи между тяжестью заболевания и наличием утомляемости не наблюдалось. Однако после поправок на критерии «болезни системной непереносимости физической нагрузки» только у 13% пациентов в этой когорте был диагностирован МЭ/СХУ, что указывает на совпадение клинических симптомов пост-COVID синдрома с МЭ/СХУ у некоторых пациентов [91]. Наблюдаемая патофизиология нервной системы после COVID-19 указывает на потенциальную предрасположенность пациентов, перенёсших COVID-19, к развитию МЭ/СХУ.

В продольном исследовании L.A. Jason и соавт. [92] при сравнении симптомов у пациентов с пост-COVID синдромом с симптоматикой пациентов с МЭ/СХУ выявлены сходные наборы симптомов: проблемы со сном, постнагрузочное недомогание, сухой кашель, заложенность



носа, выпадение волос, иммунные, нейроэндокринные, болевые, желудочно-кишечные и ортостатические симптомы. Когда группу пост-COVID сравнивали с пациентами с МЭ/СХУ в течение первых нескольких недель болезни, их симптоматика имела несколько различающиеся паттерны с сопоставимым количеством симптомов. Многие симптомы в иммунной и ортостатической областях были более выражены у пост-COVID пациентов, а группа МЭ/СХУ имела значительно худшие показатели по большинству нейрокогнитивных симптомов. Именно в этой категории симптомов с течением времени (в среднем за 22 недели) произошло наибольшее ухудшение симптомов у пациентов с «длинным COVID».

Общий для «длинного COVID» и МЭ/СХУ синдром, проявляющийся чувством крайней усталости, невозможностью заснуть/неосвежающим сном, неспецифической миалгией и головной болью, а также проблемами с мышлением/запоминанием, описываемыми как «мозговой туман», может быть результатом повышенного сопротивления оттоку спинномозговой жидкости через решётчатую пластинку и застоя в лимфатической (глиально-лимфатической) системе с последующим накоплением токсических веществ в центральной нервной системе. Если эта гипотеза подтвердится, лимфатическая система может стать мишенью в борьбе с синдромом усталости после COVID-19 [93]. Стратегии, восстанавливающие клиренс, могут иметь большие перспективы в лечении симптомов утомляемости и «мозгового тумана» у выздоровевших после COVID-19. Например, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 продемонстрировали широкий спектр благотворного влияния на функционирование нейронов. Омега-3 жирные кислоты снижают продукцию и агрегацию  $\beta$ -амилоида в головном мозге и способствуют интерстициальному клиренсу  $\beta$ -амилоида через лимфатическую систему. За счёт улучшения лимфатического транспорта с помощью полиненасыщенных жирных кислот омега-3 предложено бороться с нейropsychиатрическими проявлениями «длинного COVID» [94].

**Дисфункция желудочно-кишечного тракта при COVID-19, пост-COVID синдромах и МЭ/СХУ.** Патологии, связанные с желудочно-кишечным трактом, зарегистрированы после выздоровления у пациентов, перенёсших COVID-19 [95], в том числе молодого возраста [96]. Диарея, которая регистрируется у 70% пациентов с COVID-19, в 2,7 раза повышает вероятность длительного сохранения желудочно-кишечных симптомов [97]. Рецепторы ACE2 экспрессируются в эпителии желудка и кишечника. Прямая инвазия коронавируса в ткани желудочно-кишечного тракта может нарушить регуляцию нервной системы, включая дорсальный вагальный комплекс, и способствовать возникновению тошноты, рвоты и других желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 даже в отсутствие респираторных симптомов [98].

Изменения в составе микробиома, в том числе недопредставленность комменсальных бактерий, таких

как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и бифидобактерии, связаны с иммуномодуляцией у больных COVID-19 [99], причём дисбактериоз у таких пациентов сохраняется даже после устранения инфекции. У пациентов с МЭ/СХУ также описаны изменения микробиома и желудочно-кишечные симптомы. Обнаружено взаимодействие между вирусом SARS-CoV-2 и белками желудочно-кишечного тракта BRD2 и BRD4 (bromodomain-containing proteins 2, 4). Белок BRD4 экспрессируется в тонком кишечнике и участвует во врождённом иммунном ответе на SARS-CoV-2 [100]. Предполагается, что кишечные патогены и/или продуцируемые ими токсины могут транслоцироваться из желудочно-кишечного тракта в другие ткани и вызывать симптомы МЭ/СХУ у пациентов с «длинным COVID» [101]. Гипотеза состоит в том, что взаимодействие между вирусным белком E (envelope) и клеточным белком BRD4, который является регулятором генной экспрессии и драйвером ангиогенеза, изменяет биологические барьеры, обеспечивая микробную транслокацию. Кроме того, истощение BRD4 связано с генерализованной мышечной слабостью, что позволяет предположить, что постнагрузочное недомогание — хорошо известный маркер как PACS, так и МЭ/СХУ — может быть вызвано этим механизмом.

Желудочно-кишечный PACS коррелирует с увеличенными популяциями цитотоксических Т-клеток CD8 и CD4, включая клоны, специфичные для SARS-CoV-2, которые активируются не во время острого COVID-19, а после выздоровления. То, что желудочно-кишечный PACS сопровождается спонтанной активацией цитомегаловирус-специфичных Т-клеток, предполагает, что его развитию могут способствовать дополнительные уровни неспецифической Т-клеточной активации [23].

## «Длинный COVID» у пожилых людей: основные характеристики

Согласно результатам исследования P. Sathyamurthy и соавт. [102], общая распространённость «длинного COVID» у пожилых пациентов составляет 9%. Среди наиболее частых симптомов «длинного COVID» у пожилых пациентов можно отметить расстройства настроения, включая депрессию (12%), утомляемость (9%) и тревожность (7,5%); менее часто встречаются кашель, одышка, миалгия, потеря обоняния и вкуса. В другом исследовании отмечено, что наиболее частым симптомом у пациентов со средним возрастом 73 года была хроническая усталость (53%), но также широко распространены одышка (51,5%), боль в суставах (22%) и кашель (17%) [103].

У пожилых людей с PACS, кроме типичных симптомов (патологическая утомляемость, кашель и одышка), имеются неспецифические симптомы (функциональные нарушения, когнитивные нарушения или делирий). Основным проявлением PACS в этой возрастной группе является функциональный спад, ведущий к саркопении, слабости и инвалидности, в дополнение к нарушениям питания и когнитивных функций. Эпидемиология и этиопатогенез

PACS у пожилых людей недостаточно изучены, что может быть связано с симптомами, характерными для этой популяции, такими как слабость, спутанность сознания и изменения настроения. Имобилизация во время острой фазы COVID-19, недостаток физической активности, вызванные режимом самоизоляции и госпитализации, могут привести к саркопении и ухудшению функционального состояния пожилого человека. Раннее выявление ухудшения функционального состояния с помощью комплексной гериатрической оценки пожилых людей после выздоровления от острого COVID-19 имеет важное значение для назначения индивидуального лечения. Реабилитационные программы, основанные на многокомпонентной физической активности в сочетании с адекватным питанием, полезны для предотвращения или улучшения пост-COVID саркопении у этих пациентов [22].

Учитывая, что пожилые люди являются сегментом населения с наиболее тяжёлым воздействием COVID-19, удивительно, что «длинный COVID» поражает чаще всего женщин среднего возраста [8]. В систематическом обзоре данных из 50 исследований [104], в которых сообщается возраст пациентов с «длинным COVID», только в трёх из них медиана или средний возраст составляют 70–74 года, и отсутствуют исследования со средним/медианным возрастом 75 лет и старше, возможно, во избежание ошибочного истолкования симптомов, не связанных напрямую с инфекцией SARS-CoV-2.

## ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТОВ ВИРУСА НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ «ДЛИННОГО COVID»

Вариант SARS-CoV-2 Omicron (PANGO B.1.1.529) впервые был обнаружен в ноябре 2021 года и быстро распространился по миру, вытеснив прежние варианты. В Европе число подтверждённых случаев, зарегистрированных в период с декабря 2021 года по март 2022 года (период Omicron), превысило все ранее зарегистрированные случаи. Вариант Omicron (B.1.1.529) вызывает менее тяжёлые острые заболевания, характеризуется более низким уровнем смертности и лучшими исходами инфекции, чем варианты Alpha (B.1.1.7) и Delta (B.1.617.2) [105]. Тем не менее у большого числа людей могут возникнуть долгосрочные симптомы, что вызывает серьёзную озабоченность, так как в будущем количество случаев «длинного COVID» неизбежно возрастёт. Более 70% случаев, выявленных в Великобритании в период 01.06.2021–27.11.2021, были связаны с вариантом Delta, а в период 20.12.2021–09.03.2022 более 70% случаев были связаны с вариантом Omicron. Случаи Delta и Omicron имели схожие возраст (средний возраст 53 года) и распространённость сопутствующих заболеваний (около 19%). Среди случаев инфекции Delta у 4469 (10,8%) человек развился «длинный COVID», а среди случаев Omicron — у 2501 (4,5%). Эти результаты

подтвердились при стратификации по возрастным группам. Хотя Omicron вызывает менее тяжёлые острые заболевания, чем предыдущие варианты, по крайней мере у вакцинированных групп населения, число людей с «длинным COVID» увеличилось с 1,3 миллиона в январе 2022 года до 1,7 миллиона в марте 2022 года [106]. Авторы разделили анализ по времени, прошедшему между заражением и последней вакцинацией, в трёх группах (3 месяца, 3–6 месяцев и более 6 месяцев), чтобы учесть потенциальное ослабление иммунитета от вакцинации. Среди вакцинированных случаи инфекции Omicron были менее склонны к развитию «длинного COVID» для всех сроков вакцинации по сравнению с вариантом Delta (OR 0,24–0,50 в зависимости от возраста и времени, прошедшего после вакцинации).

Риск неврологических и психиатрических диагнозов (когнитивный дефицит, эпилепсия или судороги и ишемический инсульт) вырос с появлением варианта SARS-CoV-2 Delta, чем непосредственно перед его появлением. Эти риски усугублялись повышенным риском смерти: HR для комбинации смерти и когнитивного дефицита составил 1,38, тогда как только для когнитивного дефицита — 1,13 [107]. Неврологический и психиатрический профиль сразу после появления варианта Omicron в целом схож с тем, который был непосредственно перед появлением Omicron. Например, нет разницы в риске когнитивного дефицита, эпилепсии или судорог, ишемического инсульта, психотического расстройства и расстройства настроения. Все риски были в значительной степени компенсированы снижением риска смерти после появления Omicron [108].

## SARS-CoV-2 МОЖЕТ НАРУШАТЬ БАЛАНС МИКРОБИОМА/ВИРОМА ХОЗЯИНА

Иммунная дисрегуляция, вызванная SARS-CoV-2, может способствовать дисбалансу бактериальных и вирусных экосистем организма и развитию PACS. Например, дисбиоз микробиома/виroma кишечника и полости рта связывают с развитием неврологических состояний, включая тревожность, депрессию, расстройства аутистического спектра и симптомы типа «мозгового тумана». Дисбиоз микробиома/виroma характеризуется сдвигами в составе и разнообразии сообщества организмов, которые могут способствовать росту условно-патогенных микроорганизмов. Дисбиоз возникает, когда комменсальные члены экосистем изменяют экспрессию своих генов, что увеличивает их вирулентность, чтобы действовать как патогены в условиях дисбаланса и иммуносупрессии. Например, *Staphylococcus aureus* примерно у 30% людей является частью нормального носового микробиома. Однако в условиях иммуносупрессии *S. aureus* может изменять генную экспрессию, вызывая ряд заболеваний — от кожных инфекций до опасных для жизни

состояний, таких как менингит и эндокардит. У других микробов эволюция в сторону патогенности также происходит за счёт мутаций с усилением или потерей функции генов. Например, потеря функции гена *tucA* повышает способность *Pseudomonas aeruginosa* сопротивляться лёгочному клиренсу и уклоняться от фагоцитоза. Нарушая регуляцию иммунного ответа, вирус SARS-CoV-2 способствует повышению вирулентности патобионтов и общему дисбактериозу, который не нормализовался в фазе выздоровления от инфекции [109].

Дисбиотический микробиом/виом может влиять на риск заражения SARS-CoV-2. Это связано с тем, что состав и активность микробиома/виома в любом участке тела могут влиять на восприимчивость хозяина к инфекции и контроль над инфекционными патогенами, такими как SARS-CoV-2. Организмы микробиома/виома вносят свой вклад в защиту хозяина, настраивая иммунную систему на борьбу с атакой патогенов, продуцируя соединения, выводящие из строя патогены, или просто занимая нишу в экосистеме таким образом, чтобы предотвратить колонизацию патогенами. Дисбактериоз микробиома/виома может нарушить эти защитные функции. В микробиоме лёгких организмы, населяющие поверхность дыхательных путей, могут выступать в качестве барьера, предотвращая прикрепление вторгшихся патогенов к клеткам [110]. Потеря разнообразия, связанная с дисбактериозом, может истощить этот защитный барьер. Постоянный надзор за комменсальным микробиомом лёгких с помощью Т-клеток, дендритных клеток, макрофагов и других иммунных клеток помогает держать лёгочные патогены и патобионты под контролем. Состав и активность орального и назального микробиома/виома могут оказывать особенно сильное влияние на течение и последствия COVID-19, поскольку большинство организмов в микробиоме дыхательных путей могут проникнуть в лёгкие. При исследовании пациентов с COVID-19 N. Marouf и соавт. [111] обнаружили, что пациенты с инфекционным пародонтитом в 3,5 раза чаще попадали в реанимацию, в 4,5 раза чаще нуждались в ИВЛ и имели в 9 раз более высокую смертность, чем пациенты без пародонтита. Уровни лейкоцитов, С-реактивного белка и D-димера также были значительно выше в крови пациентов с COVID-19 с пародонтитом.

Дисбиоз микробиома/виома часто сопровождается воспалением, которое может привести к дисфункции или разрушению барьеров полости рта. Повышенная проницаемость эпителиального барьера позволяет патогенам/патобионтам транслоцироваться в кровь, где их присутствие и продукты могут поддерживать ряд системных воспалительных процессов, усиливать гиперкоагуляцию крови, образование амилоида и вызывать ультраструктурные изменения тромбоцитов. Изменения активности сигнальных путей и/или проницаемости эпителиального барьера хозяина из-за дисбиоза микробиома/виома могут способствовать симптомам PACS. Молекулярные механизмы, участвующие в этих процессах, и собственная активность

SARS-CoV-2 могут привести к более тяжёлой патологии. И микробы, попадающие в кровь, и белки SARS-CoV-2 могут вызвать гиперкоагуляцию. E. Pretorius и соавт. [69] обнаружили устойчивые к фибринолизу амилоидные микросгустки в плазме пациентов с COVID-19 и PACS.

Микробиом жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 обогащён патогенными и комменсальными бактериями полости рта и верхних дыхательных путей [112], а микробиом кишечника госпитализированных пациентов с COVID-19 характеризуется обогащением условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Actinomyces viscosus*, и истощением комменсальных видов [113]. Этот дисбактериоз сохраняется после разрешения респираторных симптомов и исчезновения SARS-CoV-2. COVID-19 влияет на активность эндогенных ретровирусов человека (human endogenous retroviruses, HERV), которые геном человека приобрёл за последние 100 миллионов лет. HERV активируются во время воспалительных процессов и участвуют в них. K. Kitsou и соавт. [114] выявили повышенную экспрессию нескольких семейств HERV в образцах бронхоальвеолярного лаважа больных COVID-19, которая в свою очередь может способствовать развитию PACS.

## СТРАТЕГИИ ОПТИМАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОСТ-COVID СИНДРОМАХ

В настоящее время недостаточно данных об оптимальном лечении «длинного COVID», но они продолжают накапливаться. Определение спектра пост-COVID состояний находится на стадии медицинских исследований. Основой для планирования лечения является использование принятых в настоящее время руководств, относящихся к заболеваниям органа, затронутого определённым типом PACS [12]. Принципы обеспечения качества помощи при «длинном COVID» включают в себя научно обоснованное обследование и лечение, непрерывность лечения, междисциплинарную реабилитацию, а также проведение дальнейших исследований и разработку соответствующих доказательных методов терапии. Целостная и методичная программа, предлагающая малоинвазивные процедуры и стратегии лечения, основанные на новых знаниях о течении PACS и здравом смысле, должна увести пациентов от высокорискованных, дорогостоящих, инвазивных методов лечения, преимущества которых не доказаны.

Изучение патогенетических механизмов развития PACS приводит к проверяемым гипотезам относительно лечения. К ним относятся стратегии, направленные на снижение острой виремии, такие как постинфекционная терапевтическая вакцинация, противовирусные препараты и/или моноклональные антитела, иммуномодуляторы, подавляющие потенциально опасные воспалительные или аутоиммунные процессы.



Использование ингибиторов ACE2 предложено в качестве потенциального терапевтического подхода для предотвращения осложнений после COVID-19, включая повреждение органов. Например, ингибитор ACE2 — соединение BIO101 противовоспалительного, антитромботического и антифибротического действия — восстанавливает внутренний гомеостаз у пациентов с COVID-19 [115]. Однако ингибиторы ACE2 следует использовать с осторожностью, так как они повышают уровень ангиотензина в плазме (провоспалительный эффект) и экспрессию ACE2 в сердце [116]. Лечение, регулирующее уровни Ca<sup>2+</sup>, можно рассматривать как перспективное, учитывая, что передача сигналов Ca<sup>2+</sup> изменена как у пациентов после COVID-19, так и у пациентов с МЭ/СХУ. Снижение уровня Ca<sup>2+</sup> в сыворотке может служить аналогичным противовирусным целям [117]. На сайте Clinicaltrials.gov зарегистрировано пилотное клиническое исследование № NCT04604704 по изучению эффекта низких доз налтрексона — антагониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов с противовоспалительными свойствами — для лечения пост-COVID состояния<sup>3</sup>.

Некоторые сопутствующие заболевания и состояния, такие как диабет и ожирение, относятся к основным факторам риска цитокинового шторма, поскольку сопровождаются постоянным вялотекущим воспалением, характеризующимся продукцией острофазовых реагентов, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов. Умеренные физические нагрузки усиливают мобилизацию иммунной системы (NK- и Т-клеток CD8) и в целом улучшают иммунный надзор и уменьшают воспаление.

Во время пандемии возрос уровень тревожности и депрессии, что ослабляет иммунную систему. Правильный и своевременный контроль психического состояния поможет не только укрепить иммунитет, но и улучшить качество жизни. Дыхательные методики, такие как резонансное дыхание или дыхание 4-7-8, помогают повысить тонус парасимпатической нервной системы и уменьшить стресс.

Введение вакцины против COVID-19 пациентам, страдающим пост-COVID симптомами, облегчает эти симптомы. Точный механизм этого эффекта неизвестен: возможно, он связан с удалением остаточного вируса или подавлением аутоиммунных и воспалительных процессов.

К непроверенным, но широко используемым методам относится использование различных добавок, таких как витамины С и D, ионофор цинка кверцетин, пробиотики и противовоспалительные соединения, такие как рыбий жир. N-ацетилцистеин, предшественник глутатиона, перорально уменьшает окислительный стресс и воспалительную реакцию, помогает печени выводить токсины. Добавки глутатиона уменьшают одышку у пациентов с COVID-19. Ни один из них не доказан в проспективных исследованиях, но есть исторические доказательства их полезности и механизмов действия при других коронавирусных инфекциях, таких как обычная простуда [12].

Помощь пациентам с пост-COVID синдромом должна быть междисциплинарной. Использование междисциплинарной реабилитационной команды в составе лечащего врача, реабилитационного терапевта, психолога, диетолога и врачей соответствующих типу PACS специальностей (пульмонолог, кардиолог, невролог, уролог, нефролог, гепатолог, эндокринолог, дерматолог, психиатр) позволяет разработать персонализированный уход, ориентированный на пациента. Совместное с пациентом принятие решений имеет ключевое значение, учитывая огромное количество симптомов, которые могут возникнуть у пациента.

Особое внимание следует уделить кардиореабилитации пациентов с любым типом PACS. Изменение или отмена реабилитационных упражнений показаны в следующих случаях: пульс 120 ударов в минуту; систолическое артериальное давление 180 мм рт.ст., температура тела >37,2°C; усиление респираторных симптомов и утомляемости во время физической нагрузки, которые не исчезают после отдыха; стеснение или боль в груди; затруднённое дыхание; сильный кашель; головокружение; головная боль; нечёткое зрение; учащённое сердцебиение; потливость. Профилактика физической слабости и перенапряжения и реабилитация с помощью физических упражнений требуют тщательного индивидуального подбора дозы, поскольку чрезмерные физические нагрузки могут замедлить прогресс и даже постепенное увеличение нагрузки может вызвать ухудшение состояния. Общее эмпирическое правило реабилитации пациентов с пост-COVID синдромами заключается в следующем: если пациент чувствует чрезмерную усталость на следующий день после тренировки, программу необходимо отменить, чтобы не переусердствовать. Решающее значение имеют контролируемые дыхательные упражнения, тщательно подобранный темп, упражнения низкой интенсивности и снижение стресса [12].

Пациенты с вегетососудистой дистонией и ортостатической непереносимостью подвержены риску вазовагального обморока и травм. Это состояние лечится с помощью таких мер, как постепенная корректировка положения, структурированные упражнения, включая изометрические, компрессионное бельё, а в некоторых случаях фармакологическими средствами для удержания натрия и жидкости, а также бета-блокаторами, метилдопой и клонидином (Катапрес).

Проблемы с психическим здоровьем могут в конечном итоге стать одним из самых серьёзных, устойчивых, но в значительной степени скрытых последствий, наблюдаемых у пациентов после COVID-19, поэтому мониторинг должен охватывать эту область, чтобы поддерживать целостный подход.

Тромботические осложнения и состояния гиперкоагуляции требуют наблюдения и могут потребовать длительной антикоагулянтной терапии, особенно у пациентов со значительным тромбозом глубоких вен или лёгочной или сердечной эмболией. Многим пациентам требуется

<sup>3</sup> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04604704>.



временная, а некоторым — постоянная антикоагулянтная терапия, если нарушения свёртывания сохраняются.

Диарея и другие желудочно-кишечные осложнения, если они продолжаются, вероятно, отражают воздействие вируса на микробиоту. Следует рассмотреть противовоспалительную, средиземноморскую, элиминационную гипоаллергенную диету или другие персонализированные стратегии питания.

Оптимизация нутритивной поддержки для уязвимых пожилых людей и лиц с продолжающейся аносмией и дисгевзией имеет жизненно важное значение. Коррекцию микробиоты пищевыми или инкапсулированными пребиотиками и пробиотиками следует рассматривать как потенциально полезную и безопасную стратегию для этой популяции.

Острое повреждение почек на инфекционной стадии может привести к долгосрочному снижению скорости клубочковой фильтрации и других почечных параметров, особенно у тех, кто уже находится в группе риска с сопутствующим хроническим заболеванием почек, диабетом или гипертонией.

Дерматологические проявления (сыпь, «обморожение», крапивница, телогеновая алопеция и др.) обычно лечат местными стероидами, антигистаминными препаратами или пероральными стероидами. Эти средства должны быть частью целостной программы лечения, особенно если продолжают действовать аутоиммунные или воспалительные этиологические факторы.

Контроль посттравматического стрессового расстройства, тревожности и депрессии у пациентов с долгосрочными осложнениями должен быть включён в стратегии лечения этой постоянно растущей группы риска [12].

Мировое медицинское сообщество ищет эффективные лекарственные препараты как для острого, так и «длинного COVID». Анализируя опубликованную научную литературу прошлого, можно найти подсказки, которые помогут решить загадку пандемии. Например, вирус SARS-CoV-1, цитомегаловирус и вирус иммунодефицита человека инфицируют гипоталамус и подавляют экспрессию рецептора окситоцина. Нейропептид окситоцин (ОХТ) — это нейрогормон, продуцируемый главным образом в гипоталамусе, откуда он транспортируется в заднюю долю гипофиза и высвобождается в системный кровоток. ОХТ обладает широким спектром полезных и укрепляющих иммунную систему эффектов во всём организме. Известно, что некоторые пробиотические кишечные бактерии положительно модулируют выработку ОХТ через блуждающий нерв. Этот путь предполагает возможность улучшения здоровья на основе нейроэндокринной системы с использованием ОХТ, которая может быть применена к пациентам с «длинным COVID» для нейроэндокринной реактивации парасимпатической системы. Окситоцин обладает механизмами для лечения расстройств, связанных с усталостью, слабостью и бессонницей, наблюдаемых при «длинном COVID»,

противовоспалительными свойствами, которые могут ослабить генерализованное воспаление, наблюдаемое при COVID-19 [118]. Антиноцицептивные свойства окситоцина осуществляются через каннабиноидные, опиоидные и ваниллоидные (капсаицин) рецепторы [119]. ОХТ оказывает положительное влияние на здоровье через блуждающий нерв, ингибирует дегрануляцию тучных клеток и активирует энергетический метаболизм и функцию митохондрий, уменьшает слабость, регенерируя мышцы, оказывает нейропротекторное действие и стимулирует нейрогенез. ОХТ играет важную роль в обонятельной функции. Стимуляция нейрогенеза может способствовать восстановлению нарушенного вкуса и обоняния во время острой фазы COVID-19. ОХТ отмечен как имеющий большое значение с точки зрения психологических последствий COVID-19, таких как депрессия, тревожность и посттравматический стресс [120]. ОХТ улучшает оксигенацию [121], отмечен как потенциальный кардиозащитный агент для COVID-19 и может служить для облегчения сердечно-сосудистых симптомов длительного COVID [122]. Мощные терапевтические эффекты ОХТ могут помочь пациентам с COVID-19, которые длительное время находились в отделении интенсивной терапии, благодаря его способности уменьшать мышечную атрофию, посттравматический стресс, ускорять заживление ран и, возможно, пролежней.

P.T. Dier и соавт. [119] предположили, что при COVID-19 происходит дисрегуляция продукции ОХТ вследствие прямого инфицирования окситоциновых нейронов гипоталамуса вирусом SARS-CoV-2, дисфункции или гибели этих нейронов с последующим снижением выработки окситоцина, и что патогенез «длинного COVID» включает в себя дисфункцию ОХТ. Снижение уровня окситоцина в плазме может усилить тяжесть COVID-19 и стать частью феномена «длинного COVID». Другой возможный механизм нарушения регуляции ОХТ связан с дисфункцией блуждающего нерва, стимуляция которого, например, со стороны кишечного микробиома, увеличивает выработку ОХТ, а инфекция SARS-CoV-2 — уменьшает. Это, скорее всего, приведёт к значительному снижению мощных защитных и лечебных эффектов ОХТ и впоследствии усугубит последствия «длинного COVID». Хотя уровни ОХТ в плазме не измерялись напрямую у пациентов с COVID-19, J. Liu и соавт. [123] выявили подавление сигнального пути ОХТ у пациентов с COVID-19, что косвенно свидетельствует о снижении уровня ОХТ.

Лечение экзогенным окситоцином может восполнить неэффективную эндогенную продукцию. Внутривенное вливание окситоцина противодействует гипертвспалению у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Однако уровень гормона или лекарственного средства выше оптимального может иметь негативные последствия. Высокие дозы экзогенного ОХТ могут вызывать серьёзные побочные эффекты (сердечные аритмии, судороги, анафилаксию, спутанность сознания, галлюцинации, резкое

повышение артериального давления и нечёткость зрения) и приводить к подавлению экспрессии его рецептора. ОХТ не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому маловероятно, что внутривенно введённый экзогенный ОХТ достигнет головного мозга. Это ограничивает его положительное влияние на нейровоспаление и нейропротекцию. В организме ОХТ высвобождается пульсирующим образом, и поэтому прерывистое введение, например, с помощью интраназального спрея, может быть более эффективным. Интраназальный ОХТ хорошо переносится и имеет хороший профиль безопасности; однако он не термостабилен и требует охлаждения. Вдыхаемый ОХТ также вряд ли сможет преодолеть гематоэнцефалический барьер, но он сможет достигать лёгких, что будет способствовать уменьшению лёгочной патологии [119].

Косвенные доказательства терапевтической эффективности интраназального и ингаляционного окситоцина коррелируют со многими симптомами различных типов «длинного COVID». Однако большая часть данных не подтверждена формальными клиническими испытаниями. Может оказаться полезным лечение окситоцином пациентов с низким уровнем ОХТ, выявленным путём прямого измерения ОХТ в плазме. Повышение уровня ОХТ в острой фазе COVID-19 либо эндогенной индукцией, либо экзогенным введением может снизить частоту и тяжесть «длинного COVID» благодаря многоцелевым защитным эффектам окситоцина ОХТ. В конечном счёте, «гормон любви» окситоцин может оказаться не только нашей большой надеждой, но и постпандемической панацеей, которая «пряталась у всех на виду» [119].

Хронический психосоциальный стресс влияет не только на психическое здоровье, но и на систему окситоцина мозга и иммунную систему. Полезные эффекты социальной жизни для здоровья опосредованы нейропептидом ОХТ. Синтезируемый в гипоталамусе ОХТ высвобождается в периферический кровоток и в отдельные области мозга в ответ на различные социальные стимулы. Повышение концентрации ОХТ в крови или слюне как показатель общей активации системы ОХТ происходит не только в ответ на различные социальные стимулы, но и на физические упражнения. Нарушение функционирования системы ОХТ в результате психосоциального стресса имеет особое значение во время пандемий вследствие его участия в иммунной регуляции. В контексте COVID-19 важно отметить, что противовоспалительные и органозащитные эффекты ОХТ включают в себя уменьшение повреждения тканей и вызванного сепсисом полиорганного повреждения. Рецепторы ОХТ экспрессируются на макрофагах, моноцитах и эндотелиальных клетках, и сигнал ОХТ снижает секрецию воспалительных цитокинов этими иммунными клетками. Соответственно, повышенные уровни ОХТ в плазме на ранней стадии инфекции противодействуют чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов. У людей с низким уровнем ОХТ (пожилые, люди с сопутствующими заболеваниями) отмечено наиболее тяжёлое течение COVID-19.

Социальное дистанцирование, связанное с пандемией, приводит к существенной инактивации системы ОХТ у населения в целом. Эффективная активация эндогенного ОХТ может быть достигнута с помощью физических упражнений, социальных взаимодействий или приёма определённых пищевых добавок. Например, пробиотики, такие как *Lactobacillus*, повышают уровень ОХТ и таким образом влияют на иммунную систему. Интраназальное применение синтетического ОХТ является ещё одной стратегией стимуляции сигналинга ОХТ, смягчения неблагоприятных последствий психосоциального стресса и повышения сопротивляемости иммунной системы. Периферическая инфузия ОХТ может противодействовать цитокиновому шторму у пациентов с COVID-19 посредством стимуляции блуждающего нерва [124, 125]. Однако хроническая активация рецепторов ОХТ может привести к подавлению экспрессии рецепторов ОХТ и опосредованных ими сигнальных путей [126].

Окситоцин может специфически инактивировать S-белок SARS-CoV-2 и блокировать проникновение вируса в клетки, ингибируя связывание с рецептором ACE2, повышая уровень интерферона и увеличивая количество Т-лимфоцитов. Благодаря своим иммунорегулирующим свойствам окситоцин рекомендован в качестве кандидата для патогенетического лечения COVID-19 [118]. Это связано с тем, что окситоцин может подавлять цитокиновый шторм, уменьшать лимфоцитопению, предотвращать тромбоз, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганную недостаточность. Кроме того, окситоцин может снизить восприимчивость к COVID-19 [127].

Таким образом, установлено, что полифункциональный нейропептид окситоцин обладает потенциалом как для лечения, так и для профилактики COVID-19, основанным на стимулировании иммунометаболического гомеостаза, подавлении воспаления, ускорении восстановления повреждений и снижении восприимчивости к инфекции.

S.J. Yong [128] предложил универсальную стратегию лечения пост-COVID синдромов, которая заключается в перепрофилировании лекарств, используемых для лечения определённых симптомов и состояний. Например, парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства можно применять для пациентов с такими симптомами, как лихорадка. Перепрофилирование для «длинного COVID» других препаратов, например ринтатолимода (агонист TLR3), который назначают пациентам с МЭ/СХУ, или мидодрина ( $\alpha 1$ -адреномиметик) и других, которые назначают пациентам с синдромом постуральной ортостатической тахикардии, требует дальнейших исследований для подтверждения.

Известно, что различные симптомы пост-COVID синдромов, в частности одышка, дисгевзия и дизосмия, имеют разные патологические механизмы [129], поэтому описание «длинного COVID» как единого синдрома может быть чрезмерным упрощением, и дальнейшие

исследования должны выяснить специфическую патофизиологию групп симптомов. Для «длинного COVID» отсутствуют проверенные и официально одобренные методы лечения, тем не менее физическая реабилитация считается полезной [30].

К пробелам в знаниях относятся отсутствие определяющих показателей, биомаркеров, диагностических критериев, позволяющих идентифицировать инфекцию SARS-CoV-2 как основную этиологию различных PACS, отсутствие хорошо охарактеризованных адекватных контрольных групп и лонгитюдных исследований; неизвестное влияние генетических вариантов SARS-CoV-2 на фенотип PACS; неопределённый когнитивный, психиатрический и функциональный статус до COVID-19; неопределённый эффект взаимодействия лекарств для лечения COVID-19 с лекарствами для лечения сопутствующих заболеваний/расстройств [28]. Предикторы пост-COVID симптомов остаются в значительной степени неизвестными или недостаточно подтверждёнными. Подавляющее большинство инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 (в том числе тех, у кого впоследствии развился пост-COVID синдром) не были госпитализированы. По этой причине трудно отличить специфический вклад вируса от хорошо известных последствий при госпитализации и/или крайне тяжёлом состоянии [25]. Дискуссии на эту тему продолжаются. Яркий пример можно найти в книге D. Goldenberg и M. Dichter «Unravelling Long COVID» [130]. Для пациентов с повреждением органов во время начальной инфекции авторы используют термин «длительное течение COVID-19», когда стойкие симптомы после инфекции SARS-CoV-2 остаются необъяснимыми — термин «синдром длительного COVID». Авторы сообщают, что в настоящее время собрано ещё недостаточно сведений о патофизиологических механизмах и этиологических факторах, лежащих в основе необъяснимых постинфекционных синдромов. Совпадение симптомов, признаков и общих характеристик различных постинфекционных синдромов предполагает участие общих патологических путей и существование общих диагностических маркеров. Всё это определяет направления будущих исследований [130].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang Y., Pinto M.D., Borelli J.L., et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic // Clin Nurs Res. 2022. Vol. 31, N 8. P. 1390–1398. doi: 10.1177/10547738221125632
2. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID or post-COVID conditions. Updated May 5, 2022. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Дата обращения: 15.12.2022.
3. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al.; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать, что мы находимся на ранних этапах понимания COVID-19 и его потенциальных долгосрочных осложнений. Это открывает перед клиницистами и исследователями множество областей для изучения. Идентификация дискретных и поддающихся количественному определению факторов PACS имеет фундаментальное значение для понимания PACS и разработки подходов и методов лечения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** С.Г. Щербак, А.С. Голота, С.В. Макаренко — написание текста статьи; Д.А. Вологжанин — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** S.G. Shcherbak, A.S. Golota, S.V. Makarenko — manuscript writing; D.A. Vologzhanin — revision and manuscript writing; T.A. Kamilova — search and analytical work, revision and manuscript writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

consensus // Lancet Infect Dis. 2022. Vol. 22, N 4. P. e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9

4. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by Delphi consensus. October 6, 2021. Режим доступа: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1). Дата обращения: 15.12.2022.

5. National Institute for Health and Care Excellence Royal College of General Practitioners, and Scottish Intercollegiate Guidelines Network COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>. Дата обращения: 15.12.2022.



6. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 9, N 2. P. 129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
7. Al-Aly Z, Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 594, N 7862. P. 259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
8. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *E Clin Med*. 2021. Vol. 38. P. 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
9. Gluckman T.J., Bhavne N.M., Allen L.A., et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J Am Coll Cardiol*. 2022. Vol. 79, N 17. P. 1717–1756. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
10. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England // *Nature Commun*. 2022. Vol. 13, № 1. P. 1957. doi: 10.1038/s41467-022-29521-z
11. Chand S., Kapoor S., Naqvi A., et al. Long-term follow up of renal and other acute organ failure in survivors of critical illness due to Covid-19 // *J Intensive Care Med*. 2022. Vol. 37, N 6. P. 736–742. doi: 10.1177/08850666211062582
12. Sierpina V.S., Seashore J., Kamprath S. Kusm-W Medical Practice Association. Post-Covid Syndrome. In: *Conn's Current Therapy* 2022. Ed. by R.D. Kellerman, D. Rakel. Elsevier Health Sciences, 2021. P. 644–650.
13. Blomberg B., Mohn K.G., Brokstad K.A., et al.; Bergen COVID-19 Research Group. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients // *Nat Med*. 2021. Vol. 27, N 9. P. 1607–1613. doi: 10.1038/s41591-021-01433-3
14. Estiri H., Strasser Z.H., Brat G.A., et al.; Consortium for Characterization of COVID-19 by EHR (4CE). Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID // *BMC Med*. 2021. Vol. 19, N 1. P. 249. doi: 10.1186/s12916-021-02115-0
15. Søråas A., Kalleberg K.T., Dahl J.A., et al. Persisting symptoms three to eight months after non-hospitalized COVID-19, a prospective cohort study // *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16, N 8. P. e0256142. doi: 10.1371/journal.pone.0256142
16. Taquet M., Dercon Q., Luciano S., et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19 // *PLoS Med*. 2021. Vol. 18, N 9. P. e1003773. doi: 10.1371/journal.pmed.1003773
17. Arostegui D., Castro K., Schwarz S., et al. Persistent SARS-CoV-2 nucleocapsid protein presence in the intestinal epithelium of a pediatric patient 3 months after acute infection // *JPGN Reports*. 2022. Vol. 3, N 1. P. e152. doi: 10.1097/PG9.0000000000000152
18. Cheung C.C., Goh D., Lim X., et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19 // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 226–229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280
19. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation // *Cell*. 2022. Vol. 185, N 14. P. 2452–2468.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008
20. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 // *Nature*. 2021. Vol. 591, N 7851. P. 639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
21. Mehndru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID // *Nat Immunol*. 2022. Vol. 23, N 2. P. 194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
22. Rodriguez-Sanchez I., Rodriguez-Mañas L., Laosa O., et al. Long COVID-19: the need for an interdisciplinary approach // *Clin Geriatr Med*. 2022. Vol. 38, N 3. P. 533–544. doi: 10.1016/j.cger.2022.03.005
23. Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // *Cell*. 2022. Vol. 185, N 5. P. 881–895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
24. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae // *Clin Infect Dis*. 2022. P. ciac722. doi: 10.1093/cid/ciac722
25. Peluso M.J., Deeks S.G. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID // *Trends Immunol*. 2022. Vol. 43, N 4. P. 268–270. doi: 10.1016/j.it.2022.02.008
26. Munblit D., Buonsenso D., Sigfrid L., et al. Post-COVID-19 condition in children: a COS is urgently needed // *Lancet Respir Med*. 2022. Vol. 10, N 7. P. 628–629. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00211-9
27. Munblit D., Nicholson T., Akrami A., et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study // *Lancet Respir Med*. 2022. Vol. 10, N 7. P. 715–724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2.
28. Frontera J.A., Simon N.M. Bridging knowledge gaps in the diagnosis and management of neuropsychiatric sequelae of COVID-19 // *JAMA Psychiatry*. 2022. Vol. 79, N 8. P. 811–817. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1616
29. Reese J.T., Blau H., Casiraghi E., et al.; N3C Consortium, and RECOVER Consortium. Generalisable long COVID subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER programmes // *eBioMedicine*. 2023. N 87. P. 104413. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104413
30. Blomberg B., Cox R.J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention // *Cell Rep Med*. 2022. Vol. 3, N 3. P. 100552. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100552
31. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Del Valle N., et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5
32. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID // *Nat Med*. 2021. Vol. 27, N 4. P. 626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
33. Tenforde M., Kim S.S., Lindsell C.J., et al.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network--United States // *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Vol. 69, N 30. P. 993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
34. Lambert N., Corps S., El-Azab S.A., et al. The other COVID-19 survivors: Timing, duration, and health impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *J Clin Nurs*. 2022. Vol. 10.1111/jocn.16541. doi: 10.1111/jocn.16541
35. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-Month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10270. P. 220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
36. World Health Organization. In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID. Режим доступа: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-COVID-19/publications-and-technical-guidance/2021/in-the-wake-of-the-pandemic-preparing-for-long-COVID-2021>. Дата обращения: 15.12.2022.



37. Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N., et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? // *Lung*. 2021. Vol. 199, N 2. P. 113–119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z
38. Leviner S. Recognizing the clinical sequelae of COVID-19 in adults: COVID-19 long-haulers // *J Nurse Pract*. 2021. Vol. 17, N 8. P. 946–949. doi: 10.1016/j.nurpra.2021.05.003
39. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiat*. 2020. Vol. 7, N 7. P. 611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
40. Lam M.H., Wing Y.K., Yu M.W., et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up // *Arch Intern Med*. 2009. Vol. 169, N 22. P. 2142–2147. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384
41. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study // *BMC Neurol*. 2011. N 11. P. 37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37
42. Bergwerk M., Gonen T., Lustig Y., et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, N 16. P. 1474–1484. doi: 10.1056/NEJMoa2109072
43. Antonelli M., Penfold R.S., Merino J., et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study // *Lancet Infect Dis*. 2022. Vol. 22, N 1. P. 43–55. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6
44. Taquet M., Dercon Q., Harrison P.J. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections // *Brain Behav Immun*. 2022. N 103. P. 154–162. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.013
45. Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long Covid after Breakthrough COVID-19: the post-acute sequelae of breakthrough COVID-19 // *Nat Med*. 2022. Vol. 28, N 7. P. 1461–1467. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0
46. Malik P., Patel K., Pinto C., et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis // *J Med Virol*. 2022. Vol. 94, N 1. P. 253–262. doi: 10.1002/jmv.27309
47. Peghin M., Palese A., Venturini M., et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27, N 10. P. 1507–1513. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.033
48. Mandal S., Barnett J., Brill S.E., et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 // *Thorax*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 396–398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
49. Sigfrid L., Drake T.M., Pauley E., et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol // *Lancet Reg Health Eur*. 2021. N 8. P. 100186. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100186
50. Patel P., De Cuir J., Abrams J., et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: a systematic review // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4, N 9. P. e2126456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456
51. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R., et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // *Brain Behav Immun*. 2021. N 94. P. 138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
52. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S., et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services // *BMC Health Serv Res*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y
53. Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M., et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome6// *J Adv Res*. 2022. N 40. P. 179–196. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.013
54. Leviner S. Post-sepsis syndrome // *Crit Care Nurs Q*. 2021. Vol. 44, N 2. P. 182–186. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000352
55. Morin L., Savale L., Pham T., et al. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19 // *JAMA*. 2021. Vol. 325, N 15. P. 1525–1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331
56. Komaroff A.L., Lipkin W.I. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome // *Trends Mol Med*. 2021. Vol. 27, N 9. P. 895–906. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.002
57. Wong T.L., Weitzer D.J. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)—a systematic review and comparison of clinical presentation and symptomatology // *Medicina*. 2021. Vol. 57, N 5. P. 418. doi: 10.3390/medicina57050418
58. Li P., Zhao W., Kaatz S., et al. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19 // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4, N 11. P. e2135397. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397
59. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes // *Nat Med*. 2022. Vol. 28, N 5. P. 911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
60. Zuin M., Engelen M.M., Barco S., et al. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis // *Thromb Res*. 2022. N 209. P. 94–98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.11.029
61. Kastenhuber E.R., Mercadante M., Nilsson-Payant B., et al. Coagulation factors directly cleave SARS-CoV-2 spike and enhance viral entry // *Elife*. 2022. N 11. P. e77444. doi: 10.7554/eLife.77444
62. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nat Med*. 2022. Vol. 28, N 3. P. 583–590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
63. Calabrese L.H., Winthrop K., Strand V., et al. Type I interferon, anti-interferon antibodies, and COVID-19 // *Lancet Rheumatol*. 2021. Vol. 3, N 4. P. e246–e247. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00034-5
64. Cervia C., Zurbuchen Y., Taeschler P., et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 446. doi: 10.1038/s41467-021-27797-1
65. Liu Q., Mak J.W., Su Q., et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 3. P. 544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989
66. Stein S., Ramelli S., Grazioli A., et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // *Nature*. 2022. Vol. 612, N 7941. P. 758–763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y
67. Peluso M.J., Lu S., Tang A.F., et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection // *J Infect Dis*. 2021. Vol. 224, N 11. P. 1839–1848. doi: 10.1093/infdis/jiab490

68. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat Immunol.* 2022. Vol. 23, N 2. P. 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
69. Pretorius E., Vlok M., Venter C., et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin // *Cardiovasc Diabetol.* 2021. Vol. 20, N 1. P. 172. doi: 10.1186/s12933-021-01359-7
70. Seeßle J., Waterboer T., Hippchen T., et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study // *Clin Infect Dis.* 2022. Vol. 74, N 7. P. 1191–1198. doi: 10.1093/cid/ciab611
71. Ramakrishnan R.K., Kashour T., Hamid Q., et al. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19 // *Front Immunol.* 2021. N 12. P. 686029. doi: 10.3389/fimmu.2021.686029
72. Yonker L.M., Gilboa T., Ogata A.F., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier // *J Clin Invest.* 2021. Vol. 131, N 14. P. e149633. doi: 10.1172/JCI149633
73. Natarajan A., Zlitni S., Brooks E.F., et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection // *Med (N Y).* 2022. Vol. 3, N 6. P. 371–387.e9. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001
74. Troyer Z., Alhusaini N., Tabler C.O., et al. Extracellular vesicles carry SARS-CoV-2 spike protein and serve as decoys for neutralizing antibodies // *J Extracell Vesicles.* 2021. Vol. 10, N 8. P. e12112. doi: 10.1002/jev2.12112
75. Cevik M., Tate M., Lloydet O., et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Microbe.* 2021. Vol. 2, N 1. P. e13–e22. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5
76. Huang J., Zheng L., Li Z., et al. Kinetics of SARS-CoV-2 positivity of infected and recovered patients from a single center // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10. P. 18629. doi: 10.1038/s41598-020-75629-x
77. Yin Y., Liu X.Z., He X., Zhou L.Q. Exogenous coronavirus interacts with endogenous retrotransposon in human cells // *Front Cell Infect Microbiol.* 2021. N 11. P. 609160. doi: 10.3389/fcimb.2021.609160
78. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Пе-жим доступа: <https://covid19.who.int/>. Дата обращения: 15.12.2022.
79. Pfeuffer S., Pawlowski M., Joos G.S., et al. Autoimmunity complicating SARS-CoV-2 infection in selective IgA-deficiency // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020. Vol. 7, N 6. P. e881. doi: 10.1212/NXI.0000000000000881
80. Zhang L., Richards A., Barrasa I.M., et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021. Vol. 118, N 21. P. e2105968118. doi: 10.1073/pnas.2105968118
81. Wang E.Y., Mao T., Klein J., et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature.* 2021. Vol. 595, N 7866. P. 283–288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
82. Zuniga M., Gomes C., Carsons S.E., et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients // *Eur Respir J.* 2021. Vol. 58, N 4. P. 2100918. doi: 10.1183/13993003.00918-2021
83. Combes A.J., Courau T., Kuhn N.F., et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19 // *Nature.* 2021. Vol. 591, N 7848. P. 124–130. doi: 10.1038/s41586-021-03234-7
84. Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K., et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms // *J Transl Autoimmun.* 2021. N 4. P. 100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
85. Jonigk D., Werlein C., Lee P.D., et al. Pulmonary and systemic pathology in COVID-19 // *Dtsch Arztebl Int.* 2022. Vol. 119, N 25. P. 429–435. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0231
86. Xie Y., Choi T., Al-Aly Z. Nirmatrelvir and the risk of post-acute sequelae of COVID-19 // *medRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.11.03.22281783
87. Boglione L., Meli G., Poletti F., et al. Risk factors and incidence of long-COVID syndrome in hospitalized patients: does remdesivir have a protective effect? // *QJM.* 2022. Vol. 114, N 12. P. 865–871. doi: 10.1093/qjmed/hcab297
88. Kedor C., Freitag H., Meyer-Arndt L., et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity // *Nat Commun.* 2022. Vol. 13, N 1. P. 5104. doi: 10.1038/s41467-022-32507-6
89. Bellone M., Calvisi S.L. ACE polymorphisms and COVID-19-related mortality in Europe // *J Mol Med (Berl).* 2020. Vol. 98, N 11. P. 1505–1509. doi: 10.1007/s00109-020-01981-0
90. Lv Y., Zhang T., Cai J., et al. Bioinformatics and systems biology approach to identify the pathogenetic link of Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome // *Front Immunol.* 2022. N 13. P. 952987. doi: 10.3389/fimmu.2022.952987
91. González-Hermosillo J.A., Martínez-López J.P., Carrillo-Lampón S.A., et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican cohort // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, N 6. P. 760. doi: 10.3390/brainsci11060760
92. Jason L.A., Islam M.F., Conroy K., et al. COVID-19 symptoms over time: comparing long-haulers to ME/CFS // *Fatigue: Biomed Health Behav.* 2021. Vol. 9, N 2. P. 59–68. doi: 10.1080/21641846.2021.1922140
93. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: is the worst yet to come? // *Med Hypotheses.* 2021. N 146. P. 110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469
94. Yang C.P., Chang C.M., Yang C.C., et al. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psychoneuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19 // *Brain Behav Immun.* 2022. N 103. P. 19–27. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.001
95. Andrade S.B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms // *Viruses.* 2021. Vol. 13, N 4. P. 700. doi: 10.3390/v13040700
96. Walsh-Messinger J., Manis H., Vrabec A., et al. The kids are not alright: a preliminary report of post-COVID syndrome in university students // *J Am Coll Health.* 2021. P. 1–7. doi: 10.1080/07448481.2021.1927053
97. Hegazy M.A., Lithy R.M., Abdel-Hamid H.M., et al. COVID-19 disease outcomes: does gastrointestinal burden play a role? // *Clin Exp Gastroenterol.* 2021. N 14. P. 199–207. doi: 10.2147/CEG.S297428
98. Groff A., Kavanaugh M., Ramgobin D., et al. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: a review of what we know // *Ochsner J.* 2021. Vol. 21, N 2. P. 177–180. doi: 10.31486/toj.20.0086
99. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in

- patients with COVID-19 // *Gut*. 2021. Vol. 70, N 4. P. 698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020
- 100.** Huang Q., Wu X., Zheng X., et al. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19 // *Pharmacol Res*. 2020. N 159. P. 105051. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105051
- 101.** Sfera A., Osorio C., Del Campo C.M., et al. Endothelial senescence and chronic fatigue syndrome, a COVID-19 based hypothesis // *Front Cell Neurosci*. 2021. N 15. P. 673217. doi: 10.3389/fncel.2021.673217
- 102.** Sathyamurthy P., Madhavan S., Pandurangan V. Prevalence, pattern and functional outcome of post COVID-19 syndrome in older adults // *Cureus*. 2021. Vol. 13, N 8. P. e17189. doi: 10.7759/cureus.17189
- 103.** Tosato M., Carli A., Martis I., et al. Prevalence and predictors of persistence of COVID-19 symptoms in older adults: a single-center study // *J Am Med Dir Assoc*. 2021. Vol. 22, N 9. P. 1840–1844. doi: 10.1016/j.jamda.2021.07.003
- 104.** Groff D., Sun A., Ssentongo A.E., et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4, N 10. P. e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
- 105.** Taquet M., Sillett R., Zhu L., et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients // *Lancet Psychiatry*. 2022. Vol. 9, N 10. P. 815–827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
- 106.** Antonelli M., Pujol J.C., Spector T.D., et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2 // *Lancet*. 2022. Vol. 399, N 10343. P. 2263–2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2
- 107.** Twohig K.A., Nyberg T., Zaidi A., et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study // *Lancet Infect Dis*. 2022. Vol. 22, N 1. P. 35–42. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8
- 108.** Nyberg T., Ferguson N.M., Nash S.G., et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study // *Lancet*. 2022. Vol. 399, N 10332. P. 1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7
- 109.** Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms // *Front Microbiol*. 2021. N 12. P. 698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
- 110.** Khatiwada S., Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications // *Hum Microb J*. 2020. N 17. P. 100073. doi: 10.1016/j.humic.2020.100073
- 111.** Marouf N., Cai W., Said K.N., et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study // *J Clin Periodontol*. 2021. Vol. 48, N 4. P. 483–491. doi: 10.1111/jcpe.13435
- 112.** Shen Z., Xiao Y., Kang L., et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019 // *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71, N 15. P. 713–720. doi: 10.1093/cid/ciaa203
- 113.** Zuo T., Zhang F., Lui G.C., et al. Alterations in gut microbiota of patients With COVID-19 during time of hospitalization // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, N 3. P. 944–955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
- 114.** Kitsou K., Kotanidou A., Paraskevis D., et al. Upregulation of human endogenous retroviruses in bronchoalveolar lavage fluid of COVID-19 patients // *Microbiol Spectr*. 2021. Vol. 9, N 2. P. e0126021. doi: 10.1128/Spectrum.01260-21
- 115.** Dioh W., Chabane M., Tourette C., et al. Testing the efficacy and safety of BI0101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 42. doi: 10.1186/s13063-020-04998-5
- 116.** Ni W., Yang X., Yang D., et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, N 1. P. 422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0222
- 117.** Crespi B., Alcock J. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19 // *Evol Med Public Health*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 149–156. doi: 10.1093/emph/eoaa046
- 118.** Thakur P., Shrivastava R., Shrivastava V.K. Oxytocin as a potential adjuvant against COVID-19 infection // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021. Vol. 21, N 7. P. 1155–1162. doi: 10.2174/1871530320666200910114259
- 119.** Diep P.T., Chaudry M., Dixon A., et al. Oxytocin, the panacea for long-COVID? a review // *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2022. Vol. 43, N 3. P. 363–371. doi: 10.1515/hmbci-2021-0034
- 120.** Grinevich V., Neumann I.D. Brain oxytocin: how puzzle stones from animal studies translate into psychiatry // *Mol Psychiatry*. 2021. Vol. 26, N 1. P. 265–279. doi: 10.1038/s41380-020-0802-9
- 121.** Longobardo A., Montanari C., Shulman R., et al. Inhaled nitric oxide minimally improves oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome // *Br J Anaesth*. 2021. Vol. 126, N 1. P. e44–e46. doi: 10.1016/j.bja.2020.10.011
- 122.** Wang S.C., Wang Y.F. Cardiovascular protective properties of oxytocin against COVID-19 // *Life Sci*. 2021. N 270. P. 119130. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119130
- 123.** Liu J., Liu S., Zhang Z., et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19 // *Synth Syst Biotech*. 2021. Vol. 6, N 3. P. 135–143. doi: 10.1016/j.synbio.2021.06.002
- 124.** Everett N.A., Turner A.J., Costa P.A., et al. The vagus nerve mediates the suppressing effects of peripherally administered oxytocin on methamphetamine self-administration and seeking in rats // *Neuropsychopharmacol*. 2021. Vol. 46, N 2. P. 297–304. doi: 10.1038/s41386-020-0719-7
- 125.** Azabou E., Bao G., Bounab R., et al. Vagus nerve stimulation: a potential adjunct therapy for COVID-19 // *Front Med*. 2021. N 8. P. 625836. doi: 10.3389/fmed.2021.625836
- 126.** Gryksa K., Neumann I.D. Consequences of pandemic-associated social restrictions: Role of social support and the oxytocin system // *Psychoneuroendocrinology*. 2022. N 135. P. 105601. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105601
- 127.** Wang S.C., Zhang F., Zhu H., et al. Potential of endogenous oxytocin in endocrine treatment and prevention of COVID-19 // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. N 13. P. 799521. doi: 10.3389/fendo.2022.799521
- 128.** Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infect Dis (Lond)*. 2021. Vol. 53, N 10. P. 737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
- 129.** Le Bon S.D., Konopnicki D., Pisarski N., et al. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021. Vol. 278, N 8. P. 3113–3117. doi: 10.1007/s00405-020-06520-8
- 130.** Goldenberg D., Dichter M. Unravelling Long COVID. Wiley-Blackwell, 2023. 256 p.



## REFERENCES

- Huang Y, Pinto MD, Borelli JL, et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic. *Clin Nurs Res*. 2022;31(8):1390–1398. doi: 10.1177/10547738221125632
- Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID or post-COVID conditions. Updated May 5, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Accessed: 15.12.2022.
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al.; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by Delphi consensus. October 6, 2021. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1). Accessed: 15.12.2022.
- National Institute for Health and Care Excellence Royal College of General Practitioners, and Scottish Intercollegiate Guidelines Network COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>. Accessed: 15.12.2022.
- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *Clin Med*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
- Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717–1756. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
- Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nature Commun*. 2022;13(1):1957. doi: 10.1038/s41467-022-29521-z
- Chand S, Kapoor S, Naqvi A, et al. Long-term follow up of renal and other acute organ failure in survivors of critical illness due to Covid-19. *J Intensive Care Med*. 2022;37(6):736–742. doi: 10.1177/08850666211062582
- Sierpina VS, Seashore J, Kamprath S. Kusm-W Medical Practice Association. Post-Covid Syndrome. In: Conn's Current Therapy 2022. Ed. by R.D. Kellerman, D. Rakel. Elsevier Health Sciences; 2021. P. 644–650.
- Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, et al.; Bergen COVID-19 Research Group. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med*. 2021;27(9):1607–1613. doi: 10.1038/s41591-021-01433-3
- Estiri H, Strasser ZH, Brat GA, et al.; Consortium for Characterization of COVID-19 by EHR (4CE). Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID. *BMC Med*. 2021;19(1):249. doi: 10.1186/s12916-021-02115-0
- Søraas A, Kalleberg KT, Dahl JA, et al. Persisting symptoms three to eight months after non-hospitalized COVID-19, a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0256142. doi: 10.1371/journal.pone.0256142
- Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003773. doi: 10.1371/journal.pmed.1003773
- Arostegui D, Castro K, Schwarz S, et al. Persistent SARS-CoV-2 nucleocapsid protein presence in the intestinal epithelium of a pediatric patient 3 months after acute infection. *JPGN Reports*. 2022;3(1):e152. doi: 10.1097/PG9.0000000000000152
- Cheung CC, Goh D, Lim X, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022;71(1):226–229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280
- Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022;185(14):2452–2468.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
- Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
- Rodriguez-Sanchez I, Rodriguez-Mañas L, Laosa O, et al. Long COVID-19: the need for an interdisciplinary approach. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(3):533–544. doi: 10.1016/j.cger.2022.03.005
- Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881–895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
- Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *Clin Infect Dis*. 2022;ciac722. doi: 10.1093/cid/ciac722
- Peluso MJ, Deeks SG. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. *Trends Immunol*. 2022;43(4):268–270. doi: 10.1016/j.it.2022.02.008
- Munblit D, Buonsenso D, Sigfrid L, et al. Post-COVID-19 condition in children: a COS is urgently needed. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):628–629. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00211-9
- Munblit D, Nicholson T, Akrami A, et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):715–724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2.
- Frontera JA, Simon NM. Bridging knowledge gaps in the diagnosis and management of neuropsychiatric sequelae of COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(8):811–817. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1616
- Reese JT, Blau H, Casiraghi E, et al.; N3C Consortium, and RECOVER Consortium. Generalisable long COVID subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. *eBioMedicine*. 2023;(87):104413. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104413
- Blomberg B, Cox RJ, Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention. *Cell Rep Med*. 2022;3(3):100552. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100552
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Del Valle N, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022;12(1):9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5



32. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
33. Tenforde M, Kim SS, Lindsell CJ, et al.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network--United States. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
34. Lambert N, Corps S, El-Azab SA, et al. The other COVID-19 survivors: Timing, duration, and health impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Nurs*. 2022;10.1111/jocn.16541. doi: 10.1111/jocn.16541
35. 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):220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
36. World Health Organization. In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-COVID-19/publications-and-technical-guidance/2021/in-the-wake-of-the-pandemic-preparing-for-long-COVID-2021>. Accessed: 15.12.2022.
37. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung*. 2021;199(2):113–119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z
38. Leviner S. Recognizing the clinical sequelae of COVID-19 in adults: COVID-19 long-haulers. *J Nurse Pract*. 2021;17(8):946–949. doi: 10.1016/j.nurpra.2021.05.003
39. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiat*. 2020;7(7):611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
40. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142–2147. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384
41. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;(11):37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37
42. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1474–1484. doi: 10.1056/NEJMoa2109072
43. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):43–55. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6
44. Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav Immun*. 2022;(103):154–162. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.013
45. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long Covid after Breakthrough COVID-19: the post-acute sequelae of breakthrough COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(7):1461–1467. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0
46. Malik P, Patel K, Pinto C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(1):253–262. doi: 10.1002/jmv.27309
47. Peghin M, Palese A, Venturini M, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(10):1507–1513. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.033
48. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
49. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;(8):100186. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100186
50. Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2126456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456
51. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al.; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021;(94):138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
52. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y
53. Sukocheva OA, Maksoud R, Beeraka NM, et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Adv Res*. 2022;(40):179–196. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.013
54. Leviner S. Post-sepsis syndrome. *Crit Care Nurs Q*. 2021;44(2):182–186. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000352
55. Morin L, Savale L, Pham T, et al.; Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525–1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331
56. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*. 2021;27(9):895–906. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.002
57. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)--a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina*. 2021;57(5):418. doi: 10.3390/medicina57050418
58. Li P, Zhao W, Kaatz S, et al. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2135397. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397
59. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022;28(5):911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
60. Zuin M, Engelen MM, Barco S, et al. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022;(209):94–98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.11.029
61. Kastenhuber ER, Mercadante M, Nilsson-Payant B, et al. Coagulation factors directly cleave SARS-CoV-2 spike and enhance viral entry. *Elife*. 2022;(11):e77444. doi: 10.7554/eLife.77444

62. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
63. Calabrese LH, Winthrop K, Strand V, et al. Type I interferon, anti-interferon antibodies, and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(4):e246–e247. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00034-5
64. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun*. 2022;13(1):446. doi: 10.1038/s41467-021-27797-1
65. Liu Q, Mak JW, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71(3):544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989
66. Stein S, Ramelli S, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022;612(7941):758–763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y
67. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *J Infect Dis*. 2021;224(11):1839–1848. doi: 10.1093/infdis/jiab490
68. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
69. Pretorius E, Vlok M, Venter C, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):172. doi: 10.1186/s12933-021-01359-7
70. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1191–1198. doi: 10.1093/cid/ciab611
71. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, et al. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;(12):686029. doi: 10.3389/fimmu.2021.686029
72. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest*. 2021;131(14):e149633. doi: 10.1172/JCI149633
73. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (N Y)*. 2022;3(6):371–387.e9. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001
74. Troyer Z, Alhusaini N, Tabler CO, et al. Extracellular vesicles carry SARS-CoV-2 spike protein and serve as decoys for neutralizing antibodies. *J Extracell Vesicles*. 2021;10(8):e12112. doi: 10.1002/jev2.12112
75. Cevik M, Tate M, Lloydet O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13–e22. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5
76. Huang J, Zheng L, Li Z, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 positivity of infected and recovered patients from a single center. *Sci Rep*. 2020;10:18629. doi: 10.1038/s41598-020-75629-x
77. Yin Y, Liu XZ, He X, Zhou LQ. Exogenous coronavirus interacts with endogenous retrotransposon in human cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;(11):609160. doi: 10.3389/fcimb.2021.609160
78. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 15.12.2022.
79. Pfeuffer S, Pawlowski M, Joos GS, et al. Autoimmunity complicating SARS-CoV-2 infection in selective IgA-deficiency. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6):e881. doi: 10.1212/NXI.0000000000000881
80. Zhang L, Richards A, Barrasa IM, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(21):e2105968118. doi: 10.1073/pnas.2105968118
81. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283–288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
82. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2100918. doi: 10.1183/13993003.00918-2021
83. Combes AJ, Courau T, Kuhn NF, et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):124–130. doi: 10.1038/s41586-021-03234-7
84. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;(4):100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
85. Jonigk D, Werlein C, Lee PD, et al. Pulmonary and systemic pathology in COVID-19. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(25):429–435. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0231
86. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Nirmatrelvir and the risk of post-acute sequelae of COVID-19. *medRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.11.03.22281783
87. Boglione L, Meli G, Poletti F, et al. Risk factors and incidence of long-COVID syndrome in hospitalized patients: does remdesivir have a protective effect? *QJM*. 2022;114(12):865–871. doi: 10.1093/qjmed/hcab297
88. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun*. 2022;13(1):5104. doi: 10.1038/s41467-022-32507-6
89. Bellone M, Calvisi SL. ACE polymorphisms and COVID-19-related mortality in Europe. *J Mol Med (Berl)*. 2020;98(11):1505–1509. doi: 10.1007/s00109-020-01981-0
90. Lv Y, Zhang T, Cai J, et al. Bioinformatics and systems biology approach to identify the pathogenetic link of Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Immunol*. 2022;(13):952987. doi: 10.3389/fimmu.2022.952987
91. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican cohort. *Brain Sci*. 2021;11(6):760. doi: 10.3390/brainsci11060760
92. Jason LA, Islam MF, Conroy K, et al. COVID-19 symptoms over time: comparing long-haulers to ME/CFS. *Fatigue: Biomed Health Behav*. 2021;9(2):59–68. doi: 10.1080/21641846.2021.1922140
93. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;(146):110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469
94. Yang CP, Chang CM, Yang CC, et al. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psychoneuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2022;(103):19–27. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.001

95. Andrade SB, Siqueira S, de Assis Soares WR, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. doi: 10.3390/v13040700
96. Walsh-Messinger J, Manis H, Vrabec A, et al. The kids are not alright: a preliminary report of post-COVID syndrome in university students. *J Am Coll Health*. 2021;1–7. doi: 10.1080/07448481.2021.1927053
97. Hegazy MA, Lithy RM, Abdel-Hamid HM, et al. COVID-19 disease outcomes: does gastrointestinal burden play a role? *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14(1):199–207. doi: 10.2147/CEG.S297428
98. Groff A, Kavanaugh M, Ramgobin D, et al. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: a review of what we know. *Ochsner J*. 2021;21(2):177–180. doi: 10.31486/toj.20.0086
99. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, 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
100. Huang Q, Wu X, Zheng X, et al. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Pharmacol Res*. 2020;159:105051. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105051
101. Sfera A, Osorio C, Del Campo CM, et al. Endothelial senescence and chronic fatigue syndrome, a COVID-19 based hypothesis. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:673217. doi: 10.3389/fncel.2021.673217
102. Sathyamurthy P, Madhavan S, Pandurangan V. Prevalence, pattern and functional outcome of post COVID-19 syndrome in older adults. *Cureus*. 2021;13(8):e17189. doi: 10.7759/cureus.17189
103. Tosato M, Carfi A, Martis I, et al. Prevalence and predictors of persistence of COVID-19 symptoms in older adults: a single-center study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(9):1840–1844. doi: 10.1016/j.jamda.2021.07.003
104. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
105. Taquet M, Sillett R, Zhu L, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1284437 patients. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(10):815–827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
106. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2022;399(10343):2263–2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2
107. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):35–42. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8
108. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332):1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7
109. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol*. 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
110. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. *Hum Microb J*. 2020;17:100073. doi: 10.1016/j.humic.2020.100073
111. Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(4):483–491. doi: 10.1111/jcpe.13435
112. Shen Z, Xiao Y, Kang L, et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):713–720. doi: 10.1093/cid/ciaa203
113. Zuo T, Zhang F, Lui GC, 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
114. Kitsou K, Kotanidou A, Paraskevis D, et al. Upregulation of human endogenous retroviruses in bronchoalveolar lavage fluid of COVID-19 patients. *Microbiol Spectr*. 2021;9(2):e0126021. doi: 10.1128/Spectrum.01260-21
115. Diah W, Chabane M, Tourette C, et al. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):42. doi: 10.1186/s13063-020-04998-5
116. Ni W, Yang X, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0222
117. Crespi B, Alcock J. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19. *Evol Med Public Health*. 2021;9(1):149–156. doi: 10.1093/emph/eoaa046
118. Thakur P, Shrivastava R, Shrivastava VK. Oxytocin as a potential adjuvant against COVID-19 infection. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(7):1155–1162. doi: 10.2174/1871530320666200910114259
119. Diep PT, Chaudry M, Dixon A, et al. Oxytocin, the panacea for long-COVID? A review. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;43(3):363–371. doi: 10.1515/hmbci-2021-0034
120. Grinevich V, Neumann ID. Brain oxytocin: how puzzle stones from animal studies translate into psychiatry. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):265–279. doi: 10.1038/s41380-020-0802-9
121. Longobardo A, Montanari C, Shulman R, et al. Inhaled nitric oxide minimally improves oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):e44–e46. doi: 10.1016/j.bja.2020.10.011
122. Wang SC, Wang YF. Cardiovascular protective properties of oxytocin against COVID-19. *Life Sci*. 2021;270:119130. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119130
123. Liu J, Liu S, Zhang Z, et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth Syst Biotech*. 2021;6(3):135–143. doi: 10.1016/j.synbio.2021.06.002
124. Everett NA, Turner AJ, Costa PA, et al. The vagus nerve mediates the suppressing effects of peripherally administered oxytocin on methamphetamine self-administration and seeking in rats. *Neuropsychopharmacol*. 2021;46(2):297–304. doi: 10.1038/s41386-020-0719-7
125. Azabou E, Bao G, Bounab R, et al. Vagus nerve stimulation: a potential adjunct therapy for COVID-19. *Front Med*. 2021;8:625836. doi: 10.3389/fmed.2021.625836
126. Gryksa K, Neumann ID. Consequences of pandemic-associated social restrictions: Role of social support and the oxytocin system. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;135:105601. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105601



- 127.** Wang SC, Zhang F, Zhu H, et al. Potential of endogenous oxytocin in endocrine treatment and prevention of COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):799521. doi: 10.3389/fendo.2022.799521
- 128.** Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397

- 129.** Le Bon SD, Konopnicki D, Pisarski N, et al. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(8):3113–3117. doi: 10.1007/s00405-020-06520-8
- 130.** Goldenberg D, Dichter M. Unravelling Long COVID. Wiley-Blackwell; 2023. 256 p.

## ОБ АВТОРАХ

\* **Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,  
Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;  
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

**Щербак Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;  
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;  
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

**Камилова Татьяна Аскарровна**, к.б.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;  
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

**Макаренко Станислав Вячеславович**;  
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;  
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\* **Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
address: 9B Borisova st., 197706 Saint Petersburg,  
Sestroretsk, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;  
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

**Sergey G. Scherbak**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;  
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

**Dmitry A. Vologzhanin**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;  
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

**Tatyana A. Kamilova**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;  
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

**Stanislav V. Makarenko**;  
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;  
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author