

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>

Органоспецифические проявления «длинного COVID»

С.Г. Щербак^{1, 2}, Д.А. Вологжанин^{1, 2}, Т.А. Камилова¹, А.С. Голота¹, С.В. Макаренко^{1, 2},
А.М. Сарана^{2, 3}

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Комитет по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Пандемия COVID-19 серьёзно повлияла на систему здравоохранения во всём мире и вызвала значительную заболеваемость и смертность. Возникновение и значение последствий COVID-19 были осознаны, когда оказалось, что значительная часть пациентов продолжает страдать от различных симптомов в течение многих месяцев и лет после выздоровления от острой фазы инфекции. Эти осложнения наблюдались не только в дыхательных путях, но и во многих системах органов. Ведение таких пациентов требует междисциплинарных усилий, поскольку осложнения варьируют как по локализации, так и по тяжести.

Состояние после COVID-19 («длинный COVID») представляет собой ряд различных поствирусных синдромов, которые требуют соответствующей классификации. Необходимы сбор большого объёма данных и регистрация всех физических и нейропсихиатрических симптомов, сохраняющихся более 12 недель без альтернативного объяснения. Процесс сбора и анализа данных должен контролироваться с учётом всех сопутствующих факторов, включая последствия госпитализации в отделение реанимации, социальную изоляцию и другие эффекты.

Отсутствие в настоящее время эффективного лечения отражает неясные причины состояний после COVID-19, на которые нельзя должным образом воздействовать, пока не будет установлен и подтверждён их механизм. Своевременный сбор данных и выявление физиологических механизмов, лежащих в основе долгосрочных клинических проявлений COVID-19 и состояний после COVID-19, жизненно важны для разработки соответствующей эффективной терапии.

Ключевые слова: последствия COVID-19; пост-COVID синдром; «длинный COVID»; постинфекционный синдром; пост-COVID симптом; пост-COVID синдром лёгочного типа; пост-COVID синдром сердечно-сосудистого типа; пост-COVID синдром нейропсихиатрического типа; пост-COVID синдром нефрологического типа.

Как цитировать

Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Макаренко С.В., Сарана А.М. Органоспецифические проявления «длинного COVID» // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 2. С. 120–140. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>

Organ-specific manifestations of long COVID

Sergey G. Scherbak^{1,2}, Dmitry A. Vologzhanin^{1,2}, Tatyana A. Kamilova¹, Aleksandr S. Golota¹, Stanislav V. Makarenko^{1,2}, A.M. Sarana^{2,3}

¹ Saint-Petersburg City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has severely affected the healthcare system across the globe and caused significant morbidity and mortality. The occurrence and importance of the post-COVID-19 sequelae was realized when a sizable proportion of patients appeared to continue suffering from various symptoms for many months and years after having recovered from the acute phase of infection. These complications were observed in multiple organ systems and not only in the respiratory tract. Multidisciplinary efforts are required to manage these patients as the complications are variable in terms of location and severity.

The post COVID-19 condition (long COVID) represents a number of different post-viral syndromes that require an appropriate classification. Collection of a large amount of data is required for all the physical and neuropsychiatric symptoms that persist for more than 12 weeks without an alternative explanation. The process of data collection and analysis should be controlled for all confounding factors including the consequences of intensive care hospitalization, social isolation, and other effects.

The current absence of the effective treatment reflects the unclear causes of the post COVID-19 conditions which cannot be targeted properly until their mechanism is established. Timely collection of data and identification of physiological mechanisms underlying the long-term clinical manifestations of COVID-19 are vital for the relevant design of effective therapies.

Keywords: consequences of COVID-19; post-COVID syndrome; long COVID; post-infection syndrome; long-term post-COVID symptom; post-COVID pulmonary syndrome; post-COVID cardiovascular syndrome; post-COVID neuropsychiatric syndrome; post-COVID nephrological syndrome.

To cite this article

Sherbak SG, Vologzhanin DA, Kamilova TA, Golota AS, Makarenko SV, Sarana AM. Organ-specific manifestations of long COVID. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(2):120–140. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>

Received: 26.03.2023

Accepted: 01.05.2023

Published: 30.06.2023

Список сокращений

КТ — компьютерная томография

ПЭТ/МРТ — [18F]FDG-позитронно-эмиссионная / магнитно-резонансная томография

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание

ССС — сердечно-сосудистые симптомы

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

PACS-CCC — PACS-сердечно-сосудистый синдром

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) — коронавирус-2 тяжёлого острого респираторного синдрома

ВВЕДЕНИЕ

Последствия для здоровья, которые сохраняются после острой фазы COVID-19, называемые пост-COVID-19 состоянием [син.: синдром после острого COVID-19 (post-acute COVID syndrome, PACS), или «длинный COVID» (long COVID)], широко варьируют и представляют собой растущую глобальную проблему для здравоохранения. То обстоятельство, что большинство людей с «длинным COVID» не были госпитализированы в острой фазе инфекции, позволяет предположить, что PACS имеет глубокие эффекты, не зависящие от тяжести COVID-19, и может вызывать серьёзные последствия для здоровья у одних и более лёгкие — у других. Всё это делает PACS уникальным состоянием для каждого человека. К факторам, которые оказывают наибольшее влияние на работоспособность и качество жизни людей после развития PACS, относятся рецидивирующий и ремиттирующий характер симптомов, длительная продолжительность многих симптомов, а также утомляемость и симптомы, связанные с ухудшением когнитивных функций [1].

Несмотря на то, что в острой фазе инфекция поражает в первую очередь дыхательную систему, долгосрочные последствия COVID-19 носят в основном неврологический характер. Наиболее часто сообщаемыми симптомами являются утомляемость, одышка, anosmia, дисгевзия и когнитивные проблемы. Они могут сохраняться в течение многих месяцев после заражения даже у пациентов с изначально относительно лёгкими (респираторными) симптомами.

В мире насчитываются уже миллионы пациентов с длительным COVID, тем не менее наши знания о патофизиологии, лежащей в основе этих изнурительных симптомов, а также об их долгосрочных последствиях всё ещё крайне недостаточны [2].

Развитие долговременных симптомов после заражения SARS-CoV-2 иногда представляется новым или загадочным, но в действительности это ожидаемое явление. Многие известные вирусные патогены, такие как герпес-вирусы, вирус гриппа, энтеровирусы и вирус Эбола, связаны с развитием хронических постинфекционных синдромов у части пациентов, при этом резервуары вируса выявляют в латентном, нереплицирующемся состоянии

в тканях, недостижимых для действия цитостатических препаратов, например в мозге [3].

Индивидуальный характер симптомов PACS означает, что необходимы различные исследовательские и терапевтические подходы для оптимального лечения пациентов с этим диагнозом. В целом, индивидуальный междисциплинарный подход к лечению пациентов с различными типами PACS может внести вклад в развитие персонализированной и превентивной медицины.

ОСНОВНЫЕ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ ПОСТ-COVID СИНДРОМА

Пост-COVID синдром лёгочного типа

Лёгочные последствия инфекции SARS-CoV-2 включают кашель, одышку и непереносимость физической нагрузки. К лёгочным осложнениям тяжёлой формы COVID-19 относятся тромбоэмболия лёгочной артерии, особенно если одышка сопровождается вызванной физической нагрузкой гипоксемией; пневмония; нарушение диффузионной способности лёгких; лёгочный фиброз; нейромышечная слабость; астма *de novo* или обострение астмы; гиперреактивность бронхов из-за воспаления лёгочных сосудов.

Продолжительность лёгочных симптомов, связанных с «длинным COVID», неизвестна. После инфекции SARS-CoV-1, который похож на SARS-CoV-2, нарушение функции лёгких наблюдается в течение 15 лет. Лёгочная функция может улучшиться со временем, но фиброз лёгких необратим. У пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, нарушение функции лёгких часто наблюдается спустя 6 месяцев после выписки [4, 5]. Среди пациентов отделения интенсивной терапии, выздоровевших от COVID-19, нарушением функции лёгких через 3 месяца после выписки страдали 25% [6].

В исследовании, проведённом в Великобритании, у 74% пациентов, которые были госпитализированы в острой фазе COVID-19, зарегистрированы стойкие симптомы (особенно одышка и чрезмерная усталость) и ограниченные физические возможности. Однако клинически значимые отклонения в рентгенограмме грудной клетки,

пробах с физической нагрузкой, спирометрии и лабораторных показателях крови встречались реже (35%), особенно у пациентов, не нуждавшихся в дополнительном кислороде во время острой фазы инфекции (7%) [7].

Проспективное обсервационное когортное исследование выживших после COVID-19 с систематической оценкой симптомов и функциональных нарушений показало, что через 3 месяца после выздоровления постоянная одышка была у 46% пациентов, кашель — у 21%. По результатам компьютерной томографии (КТ) выявлены стойкие аномалии у 56% участников исследования, при этом наиболее частыми были помутнение по типу матового стекла (48%) и полосы (37%). Тракционные бронхоэктазы и/или бронхиолоэктазы и потеря объёма, которые исследователи считают признаками фиброза, присутствовали у 12% участников исследования. У пациентов с наиболее обширными КТ-аномалиями имелись функциональные ограничения, ассоциированные с потребностью в искусственной вентиляции лёгких и повышением уровней сывороточных маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) в острой фазе инфекции. Через год контрольная КТ показала уменьшение объёма КТ-аномалий в среднем на 17,5% у 81% участников исследования, прогрессирования заболевания не отмечалось ни у одного из участников. Взаимосвязь между отклонениями на КТ через 3 месяца и респираторными симптомами не установлена, в том числе при сравнении пациентов с лёгкой, средней и тяжёлой степенью КТ-аномалий. Участники исследования с КТ-аномалиями лёгких не отличались по частоте одышки от пациентов без таких аномалий. Снижение переноса окиси углерода было наиболее частым нарушением функции лёгких (36%) у участников с аномальной КТ. Количество поражённых долей с признаками тракционных бронхоэктазов на КТ негативно коррелирует с прогнозируемым объёмом форсированного выдоха за первую секунду, форсированной жизненной ёмкостью лёгких и общей ёмкостью лёгких, положительно — с коэффициентом переноса окиси углерода [8].

Результаты, полученные В. Vijayakumar и соавт. [8], согласуются с результатами других исследований [9], в которых сохранялись клинические, функциональные и рентгенологические отклонения в течение 3 месяцев после выписки из стационара, а также с результатами исследования Х. Wu и соавт. [10], которые проспективно наблюдали за пациентами в течение 1 года и обнаружили прогрессирующее улучшение у большинства, в то время как у 12% пациентов имелись остаточные функциональные нарушения и стойкие рентгенологические аномалии.

Уменьшение помутнений по типу матового стекла и полос является важным открытием, которое ставит под сомнение предположение о том, что полосы отражают установившийся фиброз, учитывая тенденцию в литературе с готовностью присваивать диагноз «интерстициальное заболевание лёгких после COVID-19» или «фиброз, связанный с COVID-19» только на основании данных КТ [11].

Респираторные симптомы у выживших после COVID-19 могут быть связаны с фиброзом лёгких в результате вирусиндуцированного острого респираторного дистресс-синдрома или интерстициального заболевания лёгких. Инфекция SARS-CoV-2 увеличивает экспрессию в эпителиальных клетках лёгких генов *ACE2* (angiotensin-converting enzyme-2), *TGFB1* (transformation growth factor beta), *CTGF* (connective tissue growth factor) и *FN1* (fibronectin) на уровне мРНК и белка. Такие же изменения встречаются в тканях лёгких пациентов с фиброзом лёгких. В частности, фибронектин является основным белком внеклеточного матрикса и играет важную роль в ремоделировании тканей и фиброзе. В лёгочных тканях пациентов с фиброзом лёгких увеличено количество транскриптов *FN1*. Таким образом, SARS-CoV-2 активирует гены и процессы, связанные с фиброзом, вызывая фиброз лёгких у некоторых пациентов [12].

Фиброз лёгких у пациентов с COVID-19-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом может быть ятрогенным, вызванным баротравмой, поэтому некоторые особенности, наблюдаемые на КТ после COVID-19, могут быть следствием повреждения лёгких, связанного с искусственной вентиляцией лёгких, а не с COVID-19. Распространённость фиброза после COVID-19 колеблется от 39 до 67%. Однако полностью полагаться на КТ (без гистопатологического подтверждения) и расплывчатую неспецифическую терминологию проблематично. В. Vijayakumar и соавт. [8] постулировали, что у выживших после COVID-19 затемнение по типу матового стекла (при отсутствии тракционных бронхоэктазов) представляет собой разрешение диффузного альвеолярного повреждения или острого респираторного дистресс-синдрома, при котором наблюдается значительная гистопатологическая гетерогенность. Таким образом, диагноз установленного фиброза лёгких только на основании затемнения по типу матового стекла может привести к переоценке распространённости фиброза. Другие патологические процессы, например субсегментарный ателектаз и организуемая пневмония (частая патологическая находка при COVID-ассоциированном остром респираторном дистресс-синдроме [13]), тоже могут так проявляться на КТ.

Таким образом, симптомы, аномалии на КТ и изменения функции лёгких относительно часто встречаются после COVID-19 и могут сохраняться до 12 месяцев после выписки. У 80% участников исследования рентгенологические аномалии на КТ регрессировали между 3-м и 12-м месяцами. Требуется более длительное наблюдение.

Пост-COVID синдром сердечно-сосудистого типа

Эпидемиологические данные показывают, что до 10–30% людей могут испытывать длительные симптомы после инфекции SARS-CoV-2, связанные с сердечно-сосудистой системой. В исследовании REACT-2 (Real-Time Assessment of Community Transmission-2) 1/3 переболевших COVID-19

отметили по меньшей мере один симптом (одышку, боль в груди или слабость), 15% испытывали до трёх или более симптомов, продолжавшихся ≥ 12 недель [14].

В исследовании S. Havervall и соавт. [15] 10% обследованных сообщили о сохраняющихся симптомах в течение более 8 месяцев после лёгкой инфекции SARS-CoV-2, при этом одышка и учащённое сердцебиение входят в число 10 наиболее часто встречающихся симптомов. У 10% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 в Гонконге, выявлена тахикардия через 6 месяцев без существенных изменений через 12 месяцев [16].

С помощью онлайн-опроса 3700 пациентов с «длинным COVID» из 56 стран (из них только 8% были госпитализированы с COVID-19, большинство составляли женщины среднего возраста) установлено, что в 90% случаев симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (например, боль/жжение в груди, учащённое сердцебиение, тахикардия) сохраняются более 35 недель, а 50% не смогли вернуться к работе даже спустя 6 месяцев [17].

Использование серологических маркеров повреждения сердца и углублённой визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастированием выявило поражение сердца у 78% пациентов, выздоровевших от COVID-19, в том числе у 60% — продолжающееся воспаление миокарда с последующим рубцеванием (независимо от тяжести острого COVID-19 и сопутствующих состояний) [18].

В когортном исследовании с участием 153 760 человек, выздоровевших от COVID-19, получены доказательства, что после COVID-19 больные, независимо от возраста, расы, пола и факторов сердечно-сосудистого риска (ожирение, гипертония, диабет, хроническое заболевание почек, гиперлипидемия), подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений, включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, острый инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатию, воспалительные заболевания сердца, сердечную недостаточность, ишемический инсульт, тромбоэмболию.

Анализ рисков сердечно-сосудистых осложнений, проведённый в сроки от 30 дней до 1 года после выздоровления от COVID-19, привёл к двум ключевым выводам: (1) риски существуют у всех инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, включая тех, кто не был госпитализирован во время острой фазы заболевания (большинство больных COVID-19); (2) риски постепенно увеличиваются по всему спектру тяжести острой фазы COVID-19 (у негоспитализированных, госпитализированных и тех, кто поступил в отделение интенсивной терапии). Это означает, что такие осложнения могут развиваться даже у людей с низким сердечно-сосудистым риском.

Результаты свидетельствуют о значительном риске развития сердечно-сосудистого заболевания в течение года у тех, кто пережил острую фазу COVID-19, причём повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений после острого COVID-19 является следствием самого COVID-19. Наблюдение

и уход за людьми, пережившими острый COVID-19, должны включать в себя внимание к сердечно-сосудистой системе, так как риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания выходит далеко за рамки острой фазы COVID-19. Из-за хронического характера этих состояний они отразятся на качестве и продолжительности жизни [19].

Связь между COVID-19 и развитием сердечно-сосудистых заболеваний в пост-COVID фазе основана на ряде предполагаемых механизмов, таких как гибель кардиомиоцитов вследствие прямой вирусной инвазии; инфекция эндотелиальных клеток и эндотелиит; изменение транскрипции в клетках тканей сердца; комплемент-опосредованная коагулопатия; тромботическая микрососудистая ангиопатия; нарушение регуляции экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; повреждение тканей сердца вследствие цитокинового шторма; активация сигнального пути TGF- β -SMAD, вызывающая фиброз и рубцевание сердечной ткани, а также любые их комбинации [20, 21]. Персистирующий гиперактивированный иммунный ответ, аутоиммунные реакции, интеграция генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека и экспрессия в виде химерных транскриптов, персистенция вируса в иммунопривилегированных участках организма также приводятся в качестве предполагаемых объяснений внелёгочных (включая сердечно-сосудистые) последствий COVID-19 [19]. Повреждение миокарда может быть вызвано гипоксией. И хотя сопутствующие заболевания (метаболический синдром, гипертония и другие сердечно-сосудистые патологии) могут усиливать эти эффекты, они не являются обязательным условием поражения сердечно-сосудистой системы [22].

У некоторых пациентов на КТ-ангиографии зарегистрирована острая лёгочная эмболия через 3–4 недели после острого COVID-19. Это состояние необходимо контролировать даже у пациентов с лёгким течением острого COVID-19. Англо-китайская группа исследователей различает пост-COVID синдром и «длинный COVID» по срокам (5–12 недель и 13–52 недели от начала инфекции соответственно) и отмечает, что частота сердечно-сосудистых осложнений (предсердная аритмия, тромбоэмболия лёгочной артерии, венозный тромбоз) у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе повышается в период пост-COVID синдрома и снижается при переходе к «длинному COVID» [23].

При аутопсии ПНК SARS-CoV-2 обнаружена в миокарде 25–50% пациентов с COVID-19, причём не в кардиомиоцитах, а в основном в перичитах и субэндотелии. Аутопсия не выявила диффузного лимфоцитарного миокардита или сливного некроза миоцитов, обычно наблюдаемых при других формах вирусного миокардита. COVID-19-ассоциированное поражение миокарда чаще характеризуется повышенной инфильтрацией макрофагов/моноцитов CD68+, эндотелиитом, микрососудистой дисфункцией и некрозом отдельных клеток [22]. Воспаление миокарда,

продолжающееся после выздоровления от острого COVID-19, описано даже у пациентов с лёгкими симптомами, а также у бессимптомных пациентов [24]. Миокардит, выявленный после острого COVID-19, может быть вызван SARS-CoV-2 или стерильным повреждением сердца. Реактивация персистирующих васкулотропных патогенов может обуславливать развитие миокардита у некоторых пациентов с диагнозом «пост-COVID синдром» (PACS) [3].

Комиссия Американского колледжа кардиологов (The American College of Cardiology, ACC) различает PACS-CC3 и PACS-CCC (PACS-сердечно-сосудистый синдром). PACS-CC3 проявляются через ≥ 4 недели после заражения SARS-CoV-2, хотя сроки варьируют в зависимости от тяжести COVID-19 в острой фазе. PACS-CC3 включает в себя миокардит и другие формы поражения миокарда, перикардит, новую или прогрессирующую ишемию миокарда вследствие обструкции коронарных артерий, микроваскулярную дисфункцию, неишемическую кардиомиопатию с вовлечением левого и/или правого желудочка, тромбоэмболию и аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистола, неустойчивая желудочковая тахикардия) [22]. Выяснить, как начался PACS-CC3 — в острой фазе инфекции, во время выздоровления или как новое состояние после выздоровления, — непросто.

PACS-CCC представляет собой гетерогенное заболевание с широким спектром сердечно-сосудистых симптомов без объективных признаков сердечно-сосудистого заболевания, выявляемых с помощью стандартных диагностических тестов. Непереносимость физической нагрузки и тахикардия являются наиболее распространёнными симптомами [22]. Дополнительные жалобы — боль в груди и другие виды дискомфорта в груди, одышка с непереносимостью физической нагрузки или без неё, утомляемость; ухудшение памяти, дефицит внимания и «туман в голове»; нарушение сна или невозможность заснуть. PACS-CCC следует подозревать, когда сердечно-сосудистые симптомы сохраняются за пределами периода прогнозируемого выздоровления. С PACS-CCC ассоциированы ортостатическая непереносимость с тахикардией в положении стоя (синдром постуральной ортостатической тахикардии) [25], другие формы тахикардии (неадекватная синусовая тахикардия) [26], одышка [27, 28], боль и другие виды дискомфорта в груди [29]. Некоторые пациенты отмечают неспособность сделать полный вдох или недостаток воздуха при физической нагрузке, что приводит к прекращению повседневных занятий. Одышка часто встречается у пациентов с ишемией миокарда, сердечной недостаточностью и аритмией. Необъяснимая одышка при PACS в отсутствие сердечно-лёгочных нарушений может быть связана с ухудшением состояния сердечно-сосудистой системы. У 59% пациентов была стойкая одышка через 3 месяца после их выздоровления от COVID-19 [27]. У 88% пациентов с PACS и необъяснимой одышкой вентиляционные нарушения обнаружены при кардиопульмональном нагрузочном тесте [28].

Утомляемость и непереносимость физической нагрузки у выживших после COVID-19 могут быть вызваны внезапным снижением физической активности и длительным постельным режимом [30]. Могут возникнуть снижение объёма плазмы, вторичная сердечная атрофия и гиповолемия со сдвигом кривой давление–объём левого желудочка. Это приводит к снижению ударного объёма при любой степени ортостатического стресса и компенсаторной тахикардии [31]. В исследовании пациентов, которые в острой фазе COVID-19 были изолированы дома, утомляемость и одышка отмечены через 6 месяцев у 30 и 15% соответственно [32]. Причинами этого являются гиперadrenergическое состояние, дисрегуляция объёма, активация тучных клеток, периферическая вегетативная нейропатия и/или вегетативная дисфункция [33]. Независимо от провоцирующей причины, после развития симптомов существует вероятность быстрой декомпенсации, что приводит к дальнейшей гиподинамии и усилению дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Это считается одним из ключевых механизмов, лежащих в основе синдрома постуральной ортостатической тахикардии [22]. Важно отметить, что хотя лечебная физкультура необходима для выздоровления, стандартные вертикальные упражнения (например, ходьба, бег трусцой) могут ухудшить состояние пациентов с PACS-CCC, отдаляя выздоровление, так как вертикальное положение усугубляет дезадаптацию, в том числе снижение объёма крови, снижение венозного возврата и сердечную атрофию [30].

Боль в груди и другие виды дискомфорта в груди при PACS-CCC в отсутствие сердечно-сосудистого заболевания могут быть обусловлены повреждением сосудистого эндотелия в результате прямого инфицирования SARS-CoV-2 или чрезмерного иммунного ответа. Эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате острой инфекции или продолжающегося воспаления, увеличивает риск коронарного вазоспазма. Инвазивное тестирование коронарной вазомоторной активности у 82% пациентов с PACS-стенокардией выявило аномальные эндотелиально-независимые реакции на ацетилхолин [29].

Ретроспективный анализ симптомов, клинических данных и результатов анализов у взрослых пациентов (госпитализированы в острой фазе COVID-19 23%, средний возраст 46 лет, 81% женщин), обратившихся с сердечно-сосудистыми симптомами в пост-COVID кардиологическую клинику в среднем через 99 дней после диагноза COVID-19, установил, что наиболее частыми симптомами PACS были боль в груди (66%), сердцебиение (59%) и одышка при физической нагрузке (56%). У пациентов с этими симптомами (75,5%) обнаружены повышение артериального давления, синусовая тахикардия, снижение глобальной продольной деформации, увеличение индексированного конечно-диастолического объёма левого желудочка по эхокардиограмме и/или результаты магнитно-резонансной томографии сердца, соответствующие активному или застояющему миокардиту. Приём препаратов, снижающих

частоту сердечных сокращений, уменьшает выраженность таких симптомов, как учащённое сердцебиение, одышка и боль в груди. Как правило, это не снижает частоту сердечных сокращений до исходного уровня, скорее, сводит к минимуму её широкие колебания [34]. Авторы отметили, что женщины обычно имеют более низкие показатели тяжёлой острой инфекции по сравнению с мужчинами, но более высокие показатели пост-COVID симптомов. Для женщин характерны более высокие уровни растворимого ангиотензинпревращающего фермента 2, который, предположительно, защищает от острой инфекции. Остаётся неясным, участвует ли этот механизм в патогенезе PACS. Несмотря на то, что у части пациентов со временем выраженность симптомов уменьшилась на фоне лечения, долгосрочные последствия этих процессов при лечении и без него остаются неизвестными.

Предложено множество механизмов развития PACS-ССС, включая некроз кардиомиоцитов [34], воспаление [35], иммунную активацию [35, 36], вирусную персистенцию [37], активацию латентных вирусов [38], эндотелиальную дисфункцию [39], нарушение метаболизма при физической нагрузке [40] и глубокое ухудшение состояния сердца после вирусной инфекции [30, 41]. Важно отметить, что любая их комбинация или все могут проявляться у одного пациента.

Обследование пациентов с сердечно-сосудистыми симптомами включает основные лабораторные исследования (общий анализ крови, базовую метаболическую панель, кардиотропонин, С-реактивный белок); электрокардиограмму; эхокардиограмму; амбулаторный мониторинг ритма; КТ органов грудной клетки; лёгочные функциональные тесты. Консультация кардиолога рекомендуется тем, у кого имеются аномальные результаты сердечных тестов; известное сердечно-сосудистое заболевание с новыми или усиливающимися симптомами (например, усиление одышки у пациента с известной сердечной недостаточностью); сердечные осложнения в острой фазе COVID-19; стойкие сердечно-лёгочные симптомы. Важно отметить, что не распознанное ранее сердечное заболевание может стать клинически очевидным в условиях острой инфекции. В зависимости от клинической картины может потребоваться дополнительное обследование (например, КТ-ангиография лёгких при подозрении на лёгочную эмболию). Пациентам с персистирующими симптомами, но без PACS-ССС, следует провести дополнительную оценку на предмет PACS-ССС, определяемую наиболее выраженным симптомом (симптомами) [22].

Кардио-PACS имеет общие признаки с сердечно-сосудистыми особенностями миалгического энцефалита / синдрома хронической усталости, такие как боль в груди [22], аномальное артериальное давление и ортостатическая непереносимость [42, 43], васкулит [44], пальпитация [43], артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия с тахикардией [43, 45].

Нейропсихиатрический тип PACS

Во время пост-COVID фазы пациенты подвергаются повышенному риску развития психических расстройств. Нейропсихиатрические осложнения COVID-19 могут сохраняться у части пациентов или рецидивировать позднее (в интервале от 4 недель до 6 месяцев после заражения SARS-CoV-2), что соответствует PACS. Симптомы, связанные с факторами острой фазы COVID-19, со временем ослабевают. Детализация этиологии зависит от оценки всего течения болезни от острого до пост-острого периодов [46].

Поскольку по меньшей мере 30% людей, инфицированных SARS-CoV-2, полностью бессимптомны во время острой фазы инфекции, связь между SARS-CoV-2 и психоневрологическими симптомами может быть нераспознанной, что ведёт к недооценке PACS после бессимптомного или лёгкого течения COVID-19 [47]. И наоборот, острые неврологические события у госпитализированных пациентов с тяжёлой формой COVID-19 задокументированы с общей распространённостью от 14% (наиболее распространённые — токсико-метаболическая энцефалопатия, судороги, инсульт, гипоксическое/ишемическое повреждение) [48] до 33% (наиболее распространённые — утомляемость, миалгия, нарушение вкуса, нарушение обоняния, головная боль) [49]. Метаанализы, посвящённые психиатрическим симптомам у пациентов с COVID-19, сообщают о распространённости, достигающей 42–45% для депрессии и 37–47% для тревожности [50, 51]. Оба показателя превышают показатели без инфекции (24% для депрессии, 26% для тревожности). У больных COVID-19 частота ишемического инсульта, геморрагического инсульта, синдрома Гийена–Барре, невропатии, миопатии или нервно-мышечных нарушений, тревожности, расстройств настроения, психотических расстройств, бессонницы и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, превышает показатели пациентов с другими респираторными инфекциями. У пожилых людей когнитивные проблемы могут перерасти в деменцию [52]. Анамnestические нервно-психические заболевания также связаны с более высокими показателями госпитализации, госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертности от COVID-19 [53, 54].

Пост-COVID нейропсихиатрические симптомы зарегистрированы у 91% болевших COVID-19 через 6 месяцев после госпитализации [55] и у 25% лиц, перенёвших COVID-19 без госпитализации [56]. Частота осложнений варьирует в широком диапазоне. К наиболее часто описываемым пост-COVID психоневрологическим явлениям, возникающим в период от 4 недель до 6 месяцев после заражения, относятся когнитивные нарушения (4–47%), тревожность (7–46%), посттравматическое стрессовое расстройство (6–43%), слабость (5–32%), нарушения сна (3–27%), депрессия (3–20%), головная боль (5–12%): в общей сложности эти симптомы выявлены у 56% пациентов, выздоровевших после COVID-19. Авторы сообщения

предположили, что перечисленные расстройства могут быть вызваны непосредственно вирусной инфекцией центральной нервной системы, нейровоспалением, а также нарушением гематоэнцефалического барьера и/или баланса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Исследования с более узкими временными рамками (<3 месяцев), как правило, свидетельствуют о более высоких показателях тревожности, депрессии и посттравматического стрессового расстройства по сравнению с состоянием через 3–6 месяцев после заражения [57], что указывает на необходимость более продолжительного динамического наблюдения.

Чтобы оценить риски возникновения психических расстройств у людей, переживших острую фазу COVID-19, Y. Xie и колл. [58] провели комплексную оценку их психического здоровья в течение года после выздоровления от COVID-19 по сравнению с контрольной группой людей, не болевших COVID-19, которые испытали воздействие тех же связанных с пандемией экономических, социальных, экологических стрессоров, а также с исторической контрольной группой, которая представляла собой базовый уровень для людей, не затронутых пандемией. Повышенный риск психических расстройств, включая тревожные, депрессивные, стрессовые, расстройства адаптации, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, снижение нейрокогнитивных функций и нарушения сна, наблюдается уже через 30 дней после положительного результата теста на инфекцию SARS-CoV-2. Риски были самыми высокими у госпитализированных в острой фазе COVID-19, но заметными и среди тех, кто не был госпитализирован. Частота психических расстройств была неизменно выше в группе госпитализированных с COVID-19 по сравнению с теми, кто был госпитализирован по любой другой причине. Несмотря на то, что бремя психических расстройств среди населения в целом увеличилось во время пандемии COVID-19 [59], пациенты с COVID-19 подвержены более высокому риску возникновения психических расстройств, чем их сверстники, не болевшие COVID-19; повышенный риск также был очевиден при сравнении с исторической контрольной группой [58].

Остаётся неясным, как долго сохраняется повышенный риск неврологических и психических осложнений в последующие недели и месяцы после COVID-19, одинаково ли они влияют на детей и взрослых, различаются ли варианты SARS-CoV-2 по своим профилям риска. M. Taquet и соавт. [60] искали ответы на эти вопросы в электронных медицинских картах 1 487 712 пациентов с диагнозом COVID-19 в ходе ретроспективных когортных исследований. Авторы оценили двухлетний риск 14 неврологических и психиатрических диагнозов в трёх возрастных группах (дети младше 18 лет, взрослые в возрасте 18–64 лет и ≥65 лет), а также если и когда эти риски вернулись к исходному уровню, и обнаружили существенные различия в траекториях этих рисков в течение первых 2 лет после постановки диагноза. Так, если в течение 2 месяцев после

постановки диагноза COVID-19 не было диагностировано тревожное расстройство, то с этого момента пациент может быть уверен, что его риск не выше, чем после любой другой респираторной инфекции. Если у пациента развился ишемический инсульт в течение 2 месяцев после постановки диагноза COVID-19, вероятно, COVID-19 прямо или косвенно способствовал его возникновению, но после 2 месяцев следует рассматривать другие причины. Увеличение числа новых случаев COVID-19, вероятно, приведёт к увеличению числа случаев аффективных и тревожных расстройств, но это будет недолгим. Напротив, отсутствие горизонтов риска в течение первых 2 лет после постановки диагноза COVID-19 для некоторых психоневрологических диагнозов (например, психотических расстройств, эпилепсии или судорог, когнитивного дефицита и деменции) не отменяет сохранение бдительности пациентов и врачей в отношении отсроченных последствий. Новые случаи, вероятно, будут возникать в течение значительного времени после того, как пандемия прекратится.

Ещё одним важным аспектом полученных результатов является доля людей, которым был поставлен неврологический или психиатрический диагноз и которые впоследствии умерли. Сравнение проводили в двух когортах. Первая состояла из пациентов с диагнозом COVID-19 (МКБ-10 U07.1). В сопоставимую когорту включили пациентов, у которых была диагностирована другая респираторная инфекция. В когорты вошли пациенты всех возрастов. Смертность от всех причин была значительной среди пожилых людей, у которых диагностированы неврологические или психиатрические осложнения как после постановки диагноза COVID-19, так и после другой респираторной инфекции, особенно у пациентов с эпилепсией или судорогами, деменцией, когнитивным дефицитом и психотическим расстройством. Тот факт, что в обеих когортах умерло одинаковое число пациентов, означает, что высокая смертность отражает общее плохое состояние физического здоровья и не связана с инфекцией именно SARS-CoV-2. Неврологические и психиатрические исходы после COVID-19 следовали разным траекториям риска: риск когнитивного дефицита, деменции, психотического расстройства и эпилепсии или судорог оставался повышенным через 2 года после постановки диагноза COVID-19, в то время как риски других диагнозов (особенно расстройств настроения и тревожных расстройств) не были повышены в течение двухлетнего наблюдения. Сопоставимые риски, наблюдаемые после появления варианта Omicron, указывают на то, что неврологическое и психиатрическое бремя COVID-19 может продолжаться даже с вариантами, которые вызывают менее тяжёлое заболевание.

Дети не подвержены повышенному риску аффективных или тревожных расстройств, но имеют тот же риск, что и взрослые, в отношении некоторых других диагнозов. Когнитивный дефицит у детей имел траекторию временного, а не постоянного риска, как у пожилых людей. В сравнении со взрослыми и пожилыми людьми у детей

был особенно повышен риск эпилепсии или судорог, энцефалита и поражения нервов, что приводило к значительно более высокой кумулятивной заболеваемости в течение 2 лет (хотя и с небольшими абсолютными рисками) в этой возрастной группе. Некоторые из них, вероятно, будут иметь пагубные последствия для здоровья, физического и образовательного развития детей. Разница в профилях и траекториях рисков указывает на то, что патогенез последствий COVID-19 у детей отличается от такового у взрослых. Неврологические последствия COVID-19 у детей могут быть вызваны постинфекционным иммуноопосредованным механизмом, таким как острый диссеминированный энцефаломиелит [61]. Это согласуется с повышенным риском энцефалита и более высокой частотой пост-COVID эпилепсии или судорог у детей. Сохраняющийся повышенный риск когнитивного дефицита и деменции, психотических расстройств и эпилепсии или судорог через 2 года после заражения SARS-CoV-2 предполагает, что любой механизм должен быть постоянно активным после острой инфекции: например, эндотелиопатия может привести к повреждению или хрупкости церебральной сосудистой сети с риском тромботических событий или транссудации [62]. Примечательно, что аффективные и тревожные расстройства следовали иной схеме, чем большинство других расстройств: их повышенный риск снижался в течение 2 месяцев, кумулятивная заболеваемость за 2 года не увеличивалась, и дети не подвергались большому риску после COVID-19, чем после других респираторных инфекций. Возможное объяснение заключается в том, что COVID-19 провоцирует расстройства настроения и тревожность у людей посредством кратковременного патогенетического механизма, связанного со стрессом, к которому дети менее восприимчивы [60].

Общая умственная замедленность или затуманенность сознания («мозговой туман») при пост-COVID синдроме наблюдался у 81% пациентов специализированной пост-COVID клиники [63]. Этот симптом отмечен на [18F]FDG-позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/МРТ) как гипометаболическое состояние в поясной коре [64]. Такие симптомы могут характеризовать как острую фазу, так и период выздоровления, во время которых пациенты сообщают о неопределённом чувстве недоумения или неполном восстановлении прежнего благополучия в физической, профессиональной или социальной сферах [65].

А. Lauria и соавт. [66] изучали когнитивное состояние пожилых людей после COVID-19 с помощью ряда нейропсихологических тестов. Опрошенные в среднем через 3 месяца после появления первых симптомов COVID-19 участники исследования сообщили о постоянной сонливости (33%), слабой концентрации внимания (30%) и ухудшении памяти (30%). При тестировании с использованием батареи нейропсихологических тестов не смогли выполнить задания «Выбор маршрута/соединение точек», «Повторение цифр в обратном порядке» и «Батарея лобной дисфункции» 33, 23 и 20% участников соответственно,

что свидетельствует о нарушении зрительно-перцептивных навыков, избирательного и разделённого внимания, рабочей памяти, кратковременной вербальной памяти и исполнительных функций. Эти данные дополняют доказательства дефицита внимания, зрительного восприятия, называния и беглости речи [67]. Важный вывод из исследования заключается в том, что примерно у 1/3 участников, обследованных с помощью нейропсихологических тестов, получена по меньшей мере одна явно патологическая оценка в сочетании по меньшей мере с одним пограничным патологическим тестом. Эта оценка в сочетании с величиной индекса по малой шкале психического состояния «Mini Mental State Exam» (в среднем 23 балла, что выше порогового значения этого индекса) характеризует лёгкие когнитивные нарушения после COVID-19. Такое значение не отличается от полученного в других исследованиях на основе телефонных интервью [68]. Исследование А. Lauria и соавт. [66] имеет методологические ограничения: это моноцентровое исследование без контрольной группы и динамического наблюдения. Использование только нейропсихологических тестов без преморбидной оценки могло привести к неточной оценке проблемы, потому что неизвестная доля участников могла показать патологические результаты тестов ещё до COVID-19.

Факторы риска нейропсихиатрического PACS. Лица с неврологическим или психиатрическим анамнезом, выжившие после COVID-19, подвержены повышенному риску обострения или рецидива заболевания [48]. Хотя данные противоречивы, в целом более тяжёлое течение COVID-19 (госпитализация, помещение в отделение интенсивной терапии и/или инвазивная искусственная вентиляция лёгких) является фактором риска PACS [69, 70]. Вероятность развития психоневрологического расстройства в течение 6 месяцев после появления первых симптомов (например, инсульт, деменция, бессонница, тревожные и аффективные расстройства) у выживших в отделении интенсивной терапии на 56% выше, чем у выживших без интенсивной терапии [70]. Следует отметить, что факторы риска психоневрологических расстройств, которые возникают в острой фазе COVID-19 (пожилой возраст, мужской пол, европеоидная раса, тяжёлое течение COVID-19) [71], отличаются от факторов риска пост-COVID психоневрологических осложнений (средний возраст, женский пол, принадлежность к расовым и этническим меньшинствам) [72]. Общим фактором риска является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе аутоиммунных, неврологических и психических [46].

У многих пациентов с диагнозом PACS наблюдается спектр хронических симптомов, соответствующих диагностическим критериям миалгического энцефалита / синдрома хронической усталости, включая вегетососудистую дистонию, диффузную боль, проблемы с концентрацией внимания и сном, гриппоподобные симптомы и тошноту. Дисфункция передачи импульсов в стволе мозга может быть движущей силой симптомов PACS, которые пересекаются с симптомами миалгического энцефалита /

синдрома хронической усталости. Аутопсийные исследования показали инвазию SARS-CoV-2 в головной мозг преимущественно через обонятельную область слизистой оболочки носа и нервные структуры обонятельного тракта с последующим переходом в ряде случаев на другие области головного мозга, включая ствол [73], а также инфильтрацию ствола головного мозга цитотоксическими Т-лимфоцитами [74]. Инфекция или воспаление ствола мозга у выживших после COVID-19 сохраняются, вызывая симптомы PACS. На сигналинг в стволе мозга также сильно влияют инфекции и воспалительные процессы вне самого мозга. Любое повреждение, способное стимулировать непрерывную секрецию провоспалительных цитокинов в участке тела, иннервируемом блуждающим нервом, может инициировать активность условных патогенов, иммунных клеток, дисфункцию микробиома/вируса или способствовать персистенции SARS-CoV-2 и хроническому повреждению тканей [3].

Факторы окружающей среды, включая социальные детерминанты здоровья и стрессоустойчивости, вероятно, также участвуют в формировании PACS. Например, стрессоры, связанные с пандемией, влияют на когнитивные функции, тревожность, депрессию, утомляемость, сон и могут играть более значимую роль в возникновении этих симптомов, чем сама инфекция SARS-CoV-2 [75].

Механизмы нейropsychического повреждения. Механизмы нервно-психических осложнений при «длинном COVID» многофакторны, включают в том числе длительное повреждение тканей из-за прямого вирусного поражения центральной нервной системы, а также вторичные эффекты SARS-CoV-2, в частности гипоксемию, микроваскулит, гипертрофию и гиперкоагуляцию. Это проявляется повреждением эндотелия, микрокровоизлияниями, нарушением базальной пластинки капилляров и экстравазацией фибриногена в паренхиму головного мозга [76]. Неразрешившееся системное воспаление и оксидативный стресс на системном уровне приводят к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы коагуляции, иммунитета, пула нейротрансмиттеров, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также психосоциальному стрессу в ответ на пандемию COVID-19 [77].

Утомляемость представляет собой мультисистемную патологию, связанную с неврологическими изменениями, вызывающими ощущение слабости, при этом и физические, и когнитивные действия требуют больших усилий. Такие эффекты могут быть результатом изменений на многих уровнях нервной системы. С помощью серии поведенческих и нейрофизиологических тестов, оценивающих центральную, периферическую и вегетативную нервную систему, замечены различия в специфических нервных цепях: первичная моторная кора (M1), одна из наиболее важных областей для произвольных движений и приведения мышц в действие, менее возбудима у людей с утомляемостью после легкой формы COVID-19 по сравнению с сопоставимой группой участников исследования

без утомляемости. Кроме того, у людей с пост-COVID утомляемостью наблюдаются более высокая частота сердечных сокращений и сниженная вариабельность частоты сердечных сокращений (оба феномена ассоциированы с вегетосудистой дистонией), а также миопатические изменения в скелетных мышцах (сниженная способность мышц генерировать силу по сравнению с контролем). Эти аномалии в объективных тестах указывают пути терапевтического вмешательства и могут использоваться как быстрые и надёжные биомаркеры прогрессирования утомляемости с течением времени [78].

Уровни нейродегенеративных маркеров, таких как плазменные белки GFAP (glial fibrillary acidic protein), NFL (neurofilament light chain), UCHL1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1), указывающих на повреждение нейронов, аксонов и глии, резко повышаются у госпитализированных пациентов с COVID-19 без нейродегенеративных заболеваний в анамнезе, особенно при острых неврологических симптомах, до уровней, наблюдаемых у пациентов с болезнью Альцгеймера, что свидетельствует о глубоком повреждении мозга [56]. Гиперактивация каскадов воспаления/коагуляции, включая амилоидную форму фибрина, связана с системными воспалительными состояниями, вызванными инфекцией. Кровеносные сосуды твёрдой мозговой оболочки не имеют гематоэнцефалического барьера, поэтому фибриноген и фибрин могут проникать в твёрдую мозговую оболочку и влиять на её функцию. Фибриноген специфически индуцирует устойчивый глиальный ответ в периваскулярных пространствах. В плазме пациентов с COVID-19 и пациентов с неврологическим типом PACS идентифицированы устойчивые к фибринолизу амилоидные микротромбы, что говорит о том, что неврологический PACS может быть результатом гиперактивации каскадов воспаления/коагуляции [79].

У пациентов с PACS-ассоциированными неврологическими симптомами обнаружены повышенные уровни белков грелина и аденозиндезаминазы, связанных с негативной регуляцией циркадного цикла сна/бодрствования. Интересно, что снижение уровня кортизола и увеличение циркадного индекса дополнительно усиливаются у пациентов с более чем тремя PACS-ассоциированными симптомами [80].

Симптомы неврологического PACS могут отражать повреждение головного мозга, полученное во время острого COVID-19. В частности, через 3 месяца после выздоровления от COVID-19 у 55% пациентов выявлены диффузия белого вещества и двустороннее увеличение объёма серого вещества в обонятельной коре, гиппокампе, островках Рейля, левой покрышке Роландо, левой извилине Гешля и правой поясной извилине. Объём серого вещества и диффузия белого вещества в этих областях коррелируют с потерей памяти, а объём серого вещества в правой поясной извилине и левом гиппокампе — с потерей обоняния [81]. Другой механизм заключается в прогрессирующей нейродегенерации, вызванной пост-COVID гипоксией,

воспалением и нарушением гематоэнцефалического барьера, подобно тому, что описано при черепно-мозговой травме. Нейровоспаление может дополнительно способствовать образованию амилоидных бляшек и нейрофибрилярных клубков. Нейродегенеративные заболевания могут возникать или ускоренно прогрессировать после инфекции SARS-CoV-2 [82].

Косвенные доказательства связывают неврологический PACS с возникновением полинейропатии, поражающей тонкие волокна аксонов, выполняющие сенсорно-вегетативную функцию. Невропатия тонких волокон у пациентов с «длинным COVID» преимущественно поражает немиелинизированные и/или слабо миелинизированные сенсорные и вегетативные волокна, хотя у пациентов с тяжёлой или далеко зашедшей полинейропатией развивается поражение крупных и мелких волокон [83]. Нейропатия критического состояния, которая развивается у 10% интубированных пациентов с COVID-19, связана с различными длительными повреждениями, включая сильное воспаление и компрессию нервов [84]. Это подтверждает детальное исследование A.L. Oaklander и соавт. [83], в котором проанализированы поперечные и продольные данные о пациентах с «длинным COVID» без предшествующей истории нейропатии (средний возраст 43 года), фиксируя стандартизированные симптомы, результаты объективных нейродиагностических тестов и исходы. Ни у одного из них не было полного разрешения в течение 1,4 года наблюдения. Наиболее часто встречалась длительная инвалидизирующая невропатия тонких волокон после лёгкой формы SARS-CoV-2, которая началась в течение 1 месяца от начала COVID-19. Интерпретация сложна, поскольку ранние подъёмы уровней биомаркеров могут быть неспецифически связаны с острым COVID-19, а много месяцев спустя воспаление и маркеры могут исчезнуть, оставив резидуальную аксонопатию в качестве непосредственной причины сохраняющихся симптомов. Регенерация может занять до 2 лет или быть неполной. Результаты иммунотерапии (кортикостероиды и/или внутривенные иммуноглобулины) и другие данные свидетельствуют о том, что иммунная дисрегуляция, вызванная инфекцией, является распространённым механизмом развития полинейропатии [83].

Обсуждаются также аутоиммунные механизмы развития психоневрологического PACS. После заражения SARS-CoV-2 у некоторых пациентов развиваются острый диссеминированный энцефаломиелит, острый некротизирующий энцефаломиелит, синдром Гийена–Барре или поперечный миелит, которые, как считается, вызваны молекулярной мимикрией [80]. Специфичный аутоиммунный ответ центральной нервной системы после инфекции SARS-CoV-2 подтверждает эту гипотезу [85]. Примечательно, что неврологический PACS имеет некоторое сходство с синдромом хронической усталости, при котором обнаруживаются аутоантитела против нейротрансмиттеров, изменение профилей цитокинов и снижение цитотоксичности

естественных клеток-киллеров. Среди выздоровевших от COVID-19, которые не были госпитализированы, через 3–9 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 увеличилось число лиц с диагнозом синдрома хронической усталости [86].

И аутоиммунитет, и персистенция вируса могут способствовать хроническому воспалению у пациентов с PACS [87]. Сложные взаимодействия между ранее существовавшим психическим заболеванием, психотропными препаратами, стрессом и воздействием инфекции SARS-CoV-2 на воспаление и функцию нейронов требуют дальнейшего изучения. Например, лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, в частности флуоксетином или флувоксамином, эффективно снижает потребность в интубации и смертность от COVID-19, предположительно благодаря функциональному ингибированию кислой сфингомиелиназы, уменьшению воспаления и снижению агрегации тромбоцитов [88].

Психоневрологические дисфункции при пост-COVID состояниях и миалгическом энцефалите/синдроме хронической усталости. Различные симптомы «длинного COVID» (необъяснимая патологическая 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 миалгический энцефалит/синдром хронической усталости, что указывает на совпадение клинических симптомов пост-COVID синдрома и миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости у некоторых пациентов [89, 90]. Наблюдаемая патофизиология нервной системы после COVID-19 указывает на потенциальную предрасположенность перенёсших COVID-19 к развитию миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости.

В продольном исследовании L.A. Jason и соавт. [91] при сравнении симптомов у пациентов с пост-COVID синдромом и пациентов с миалгическим энцефалитом/синдромом хронической усталости выявлены сходные наборы симптомов: проблемы со сном, постнагрузочное недомогание, сухой кашель, заложенность носа, выпадение волос, а также иммунные, нейроэндокринные, болевые, желудочно-кишечные и ортостатические симптомы. Когда группу пост-COVID сравнивали с пациентами с миалгическим энцефалитом/синдромом хронической усталости 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 миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости 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 синдром для «длинного COVID» и миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости, проявляющийся чувством крайней усталости, невосстанавливающим/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 глимфатической (глиально-лимфатической) системе с последующим накоплением токсических веществ в центральной нервной системе. Если эта гипотеза подтвердится, глимфатическая система может стать мишенью в борьбе с синдромом усталости после COVID-19 [92]. Стратегии, восстанавливающие клиренс за счёт улучшения глимфатического транспорта, могут иметь большие перспективы в лечении симптомов утомляемости и мозгового тумана у выздоровевших после COVID-19. Например, продемонстрировано благотворное влияние полиненасыщенных жирных кислот омега-3 на функционирование нейронов, в частности, как они снижают продукцию и агрегацию β -амилоида в головном мозге и способствуют интерстициальному клиренсу β -амилоида через глимфатическую систему [93].

SARS-CoV-2 или реактивированные патогены могут индуцировать патологическую активность иммунных клеток или глии. В тех случаях, когда постоянные резервуары SARS-CoV-2 или активность других патогенов способствуют возникновению PACS, можно ожидать, что такие патогены будут сохраняться в виде «инфекции с низкой биомассой», при которой инфицировано относительно небольшое количество клеток-хозяев, особенно в центральной нервной системе. Тем не менее инфекция с низкой микробной биомассой может вызывать серьёзные воспалительные симптомы, активируя иммунные и метаболические сигнальные каскады. Тучные и глиальные клетки способны усиливать иммунные сигнальные каскады в ответ на инфекцию с низкой микробной биомассой. Активированные тучные клетки дегранулируют и высвобождают множество воспалительных и липидных медиаторов, пытаясь контролировать вирус. Однако если инфекцию невозможно полностью сдержать, те же тучные клетки могут вызвать патологический иммунный ответ. В центральной нервной системе тучные клетки действуют в тесном сотрудничестве с микроглией — резидентными клетками врождённого иммунитета макрофагального

происхождения. Когда глиальные клетки обнаруживают инфекцию или медиаторы воспаления, они активируются и высвобождают свои собственные нейровоспалительные медиаторы. После активации они сохраняют праймированное функциональное состояние, что вызывает стойкий ответ на последующие вызовы. Стерильное повреждение тканей также приводит к повышению активности тучных клеток. Таким образом, пациент с PACS и множественными текущими воспалительными процессами будет страдать от иммунопатологии, связанной с тучными клетками и глией. Это состояние является важной частью таких симптомов, как сенсорная чувствительность у людей, которые перенесли острое нейровоспалительное событие, и носителей персистирующих или латентных нейротропных патогенов [3].

С помощью [18F]DPA714 ПЭТ/МРТ показано глубокое распространённое нейровоспаление (увеличение связывания радиомеченного фтора-18 по всему серому веществу мозга в среднем вдвое) у пациентов с пост-COVID синдромом и серьёзными неврологическими (когнитивными и функциональными) нарушениями. Эти данные согласуются с результатами посмертных гистопатологических исследований, которые показали обширные воспалительные реакции в головном мозге пациентов с острым COVID-19. Активация микроглии является наиболее распространённой патологией в мозге с самыми высокими уровнями активации в обонятельных луковицах, продолговатом мозге, стволе мозга и мозжечке. В отличие от посмертных исследований пациентов с острым COVID-19, ПЭТ-исследование *in vivo* показывает, что процесс нейровоспаления при «длинном COVID» может быть более распространённым. D. Visser и колл. [2] обнаружили у пациентов связывание [18F]DPA714 в таламусе, который является важным регулятором усталости и когнитивных функций. «Степень нейровоспаления у пациентов с длинным COVID впечатляет», — пишут авторы.

В исследовании G. Douaud и соавт. [94] описано снижение когнитивных функций у пациентов с «длинным COVID», связанное с истончением коры и потерей объёма серого вещества. У этих пациентов также обнаружены распространённое нейровоспаление по всему мозгу и значительные функциональные нарушения при минимальных отклонениях на магнитно-резонансной томографии. Прижизненная количественная [18F]DPA-714 ПЭТ позволила получить пространственную информацию о нейровоспалении после COVID-19 и показала, что оно ассоциировано с персистирующими неврологическими симптомами [2]. Хотя точная связь между нейровоспалением, функциональными нарушениями и долгосрочными структурными изменениями головного мозга ещё не установлена, вопрос о том, будет ли полезным лечение противовоспалительными препаратами, заслуживает клинического исследования, особенно с учётом того, что вакцинация до заражения обеспечивает лишь частичную защиту в пост-острой фазе заболевания [95].

Нефрологический тип PACS

Исследователи, изучающие нефрологический тип PACS, приходят к выводу, что у пациентов без хронических болезней почек в анамнезе во время острой фазы COVID-19 он обусловлен повреждением почечных тканей, включая паренхиму, протоки и сосуды [96–98]. По данным системы здравоохранения Нью-Йорка, острое повреждение почек развилось у 46% пациентов, госпитализированных с COVID-19; 35% пациентов с COVID-19-ассоциированным острым повреждением почек не восстановили исходной функции почек на момент выписки. Сохранение дисфункции почек у выживших после COVID-19-ассоциированного острого повреждения почек, по-видимому, связано с обширным острым повреждением канальцев, микротромбозом и протеинурией [99]. Такие же данные получены в Китае: нарушение функции почек наблюдалось у 35% пациентов через 6 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 [100]. Острый канальцевый некроз является основным признаком, обнаруженным при биопсии и аутопсии почек, который способствует переходу COVID-19-ассоциированного острого повреждения почек в хроническую болезнь почек [101].

Когорта из 89 216 пациентов, выживших после COVID-19, и 1 637 467 неинфицированных лиц контрольной группы создана для изучения риска развития острого повреждения почек, снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации, развития абсолютной почечной недостаточности и тяжёлого поражения почек через 30 и более дней после выздоровления. Критерием исключения была абсолютная почечная недостаточность до или в течение 30-дневного периода после положительного результата теста на коронавирус SARS-CoV-2. Тяжёлое поражение почек определяли как снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 50\%$, абсолютную почечную недостаточность или смертность от всех причин. Через ≥ 30 дней после выздоровления у тех, кто пережил COVID-19, наблюдалась повышенная частота острого повреждения почек, снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации, абсолютной почечной недостаточности и тяжёлого поражения почек вплоть до терминальной стадии по сравнению с неинфицированным контролем, которая увеличивалась в зависимости от тяжести острой инфекции (негоспитализированные пациенты → госпитализированные пациенты → пациенты в отделении интенсивной терапии). Несмотря на то, что острое повреждение почек в острой фазе COVID-19 увеличивает риск развития PACS почечного типа, повышенный риск пост-COVID почечной недостаточности очевиден даже у тех, у кого не было острого повреждения почек в острой фазе инфекции, а также у тех, чьё заболевание не требовало госпитализации (эта группа составляет большинство людей, болевших COVID-19). Изучение индивидуальных изменений расчётной скорости клубочковой фильтрации в динамике показало, что у лиц, перенёсших COVID-19, наблюдалась более значительная потеря расчётной скорости клубочковой фильтрации, чем

у неинфицированных лиц из контрольной группы, тем более значительная, чем тяжёлое было течение острой фазы COVID-19. В совокупности эти результаты показывают, что COVID-19 повышает риск поражения почек у выздоровевших. Ведение пациентов с пост-COVID синдромом должно включать в себя в качестве компонента междисциплинарной помощи внимание к состоянию почек [102].

Механизм или механизмы повышенного риска развития острого повреждения почек, абсолютной почечной недостаточности и тяжёлого поражения почек в пост-острой фазе COVID-19 не ясны. Хотя первоначальные наблюдения предполагали, что коронавирус SARS-CoV-2 обладает тропизмом к тканям почек, более поздние данные в основном не подтверждают это. Другие возможные объяснения включают дисрегуляцию иммунного ответа или аутоиммунитет, стойкое воспаление, нарушения эндотелиальной функции и системы коагуляции, нарушения в вегетативной нервной системе. Возможно, эпидемиология пост-COVID почечных осложнений изменится с течением времени по мере развития пандемии, появления новых вариантов вируса, реализации эффекта вакцинации и улучшения стратегий лечения острого COVID-19 [102–104].

Наблюдение в течение 5–6 месяцев позволяет констатировать, что у половины выживших после тяжёлой формы COVID-19 пациентов полностью разрешилось острое повреждение почек, даже в случаях заместительной почечной терапии, но у остальных оно переросло в хроническую болезнь почек, и большинство таких пациентов по-прежнему нуждаются в заместительной почечной терапии. Для всех пациентов, перенёсших COVID-19 в отделении интенсивной терапии, обязателен тщательный амбулаторный мониторинг функции почек [96].

Повреждение эндотелия, вызванное вирусом SARS-CoV-2, инициирует активацию тромбоцитов, взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов и высвобождение в циркуляцию нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей внеклеточной нейтрофильной ДНК), приводящих к быстрой окклюзии, нарушению микроциркуляции и повреждению органов. Возникающее в результате тромбовоспаление вызывает ишемически-реперфузионное повреждение органов-мишеней. При тяжёлом течении COVID-19 развивается липидно-медиаторный шторм с массивным повышением уровней тромбоксана A2 (TxA2, ключевой медиатор тромбоза и повреждения почек ишемией/реперфузией) и простагландина D2 (PGD2, медиатор ишемического повреждения почек), которые способствуют тромбовоспалению и апоптозу клеток почечных канальцев соответственно и тем самым усиливают почечный фиброз. У 15–30% пациентов имеется длительное повреждение почек, что повышает вероятность трансформации острого повреждения почек в хроническую болезнь. Сигнальный путь TxA2/PGD2 представляет собой терапевтическую мишень, потенциально способную смягчить липидно-медиаторный шторм при остром и «длинном COVID» и предотвратить переход острого повреждения

почек в хроническую болезнь почек, например, благодаря использованию раматробана — двойного антагониста сигнального пути TxA2/PGD2 [103].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через 3 года после постановки первого диагноза COVID-19 важные вопросы остаются без ответа. Учитывая большое количество людей, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 во всём мире, число лиц с синдромом «длинного COVID», нуждающихся в медицинской помощи, вероятно, будет ошеломляющим и создаст значительную нагрузку на и без того перегруженные системы здравоохранения.

«Длинный COVID» всё ещё является новой клинической концепцией, которая не полностью охарактеризована. Существует настоятельная необходимость разработать основной набор исходов для состояния после COVID-19, чтобы гарантировать, что важные результаты измеряются и регистрируются согласованным образом. Чтобы удовлетворить эту потребность, международная междисциплинарная группа экспертов — людей с опытом длительного пост-COVID состояния и лиц, ухаживающих за ними, — предприняла проект «Набор основных исходов состояния после COVID-19» (Post-COVID-19 Condition Core Outcome Set, PC-COS) под эгидой Международного консорциума по тяжёлым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium, ISARIC) и Всемирной организации здравоохранения. Результаты проекта привели к разработке согласованного стандартизированного основного набора исходов для состояния после COVID-19 у взрослых (в возрасте ≥ 18 лет), предназначенного для использования в клинических исследованиях и практике. В будущем планируется работа по достижению консенсуса относительно инструментов измерения, которые наиболее подходят для каждого исхода из набора PC-COS, что необходимо для обеспечения большей согласованности и сопоставимости результатов исследований. Эта важная цель будет

достигнута по завершении второй фазы проекта, в ходе которой будут продолжать учитывать точки зрения клиницистов, исследователей, пациентов с синдромом «длинного COVID» и лиц, осуществляющих уход за ними.

Существует острая необходимость в исследованиях биологии «длинного COVID», чтобы справиться с этой проблемой общественного здравоохранения. Это повлияет на разработку классификации типов пост-COVID синдрома и отсутствующих в настоящее время проверенных методов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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 — написание текста статьи; С.В. Макаренко, Д.А. Вологжанин, А.М. Сарана — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. S.G. Shcherbak, A.S. Golota — manuscript writing; S.V. Makarenko, D.A. Vologzhanin, A.M. Sarana — revision and the manuscript writing; T.A. Kamilova — search and analytical work, manuscript revision. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Visser D., Golla S.S., Verfaillie S.C., et al. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET // *medRxiv*. 2022. Preprint. doi: 10.1101/2022.06.02.22275916
- Proal A.D., Van Elzakker 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
- Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: From an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021. Vol. 58, N 5. P. 297–310. doi: 10.1080/10408363.2020.1860895
- Finney L.J., Doughty R., Lovage S., et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation // *Ann Am Thorac Soc*. 2021. Vol. 18, N 10. P. 1740–1743. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B., et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *EClinicalMedicine*. 2020. N 25. P. 100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort // *Thorax*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 399–401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
- Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A., et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge // *Radiology*. 2022. Vol. 303, N 2. P. 444–454. doi: 10.1148/radiol.2021211746

9. 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
10. Wu X., Liu X., Zhou Y., et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 9, N 7. P. 747–754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
11. Van Gassel R.J., Bels J.L., Raafs A., et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19 // *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. Vol. 203, N 3. P. 371–374. doi: 10.1164/rccm.202010-3823LE
12. Xu J., Xu X., Jiang L., et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis // *Respir Res*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 182. doi: 10.1186/s12931-020-01445-6
13. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: A catalog of uncertainties // *Radiology*. 2021 Apr. Vol. 299, N 1. P. E216–E218. doi: 10.1148/radiol.2021204482
14. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people // *medRxiv*. 2021. Vol. 18, N 9. P. 1–40. doi: 10.1101/2021.06.28.21259452
15. Havervall S., Rosell A., Phillipson M., et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers // *JAMA*. 2021. Vol. 325, N 19. P. 2015–2016. doi: 10.1001/jama.2021.5612
16. Huang L., Yao Q., Gu X., et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // *Lancet*. 2021. Vol. 398, N 10302. P. 747–758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
17. 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. N 38. P. 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
18. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 11. P. 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
19. 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
20. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., et al. COVID-19 and cardiovascular disease: From bench to bedside // *Circ Res*. 2021. Vol. 128, N 8. P. 1214–1236. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
21. Delorey T.M., Ziegler C.G., Heimberg G., et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets // *Nature*. 2021. Vol. 595, N 7865. P. 107–113. doi: 10.1038/s41586-021-03570-8
22. Gluckman T.J., Bhawe 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
23. Rezel-Potts E., Douiri A.B., Sun X., et al. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK // *PLoS Med*. 2022. Vol. 19, N 7. P. e1004052. doi: 10.1371/journal.pmed.1004052
24. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection // *JAMA Cardiol*. 2021. Vol. 6, N 1. P. 116–118. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4916
25. Singh I., Joseph P., Heerdt P.M., et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing // *Chest*. 2022. Vol. 161, N 1. P. 54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
26. Stahlberg M., Reistam U., Fedorowski A., et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: A distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome // *Am J Med*. 2021. Vol. 134, N 12. P. 1451–1456. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004
27. Aparisi A., Ybarra-Falcon C., Garcia-Gomez M., et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: Insights from a prospective evaluation // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 12. P. 2591. doi: 10.3390/jcm10122591
28. Mancini D.M., Brunjes D.L., Lala A., et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 9, N 12. P. 927–937. doi: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
29. Espejo C., Mejia-Renteria H., Travieso A., et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, Suppl. 1. P. ehab724–1078. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.1078
30. Rinaldo R.F., Mondoni M., Parazzini E.M., et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 58, N 2. P. 2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021
31. Singh I., Joseph P., Heerdt P.M., et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing // *Chest*. 2022. Vol. 161, N 1. P. 54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
32. 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
33. Raj S.R., Arnold A.C., Barboi A., et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: An American Autonomic Society statement // *Clin Auton Res*. 2021. Vol. 31, N 3. P. 365–368. doi: 10.1007/s10286-021-00798-2
34. Mahmoud Z., East L., Gleva M., et al. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 // *Int J Cardiol*. 2022. N 366. P. 35–41. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018
35. 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
36. 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
37. Visvabharathy L., Hanson B., Orban Z., et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination // *medRxiv*. 2021. Vol. 2021. P. 1–48. doi: 10.1101/2021.08.08.21261763
38. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation // *Pathogens*. 2021. Vol. 10, N 6. P. 763. doi: 10.3390/pathogens10060763

- 39.** Charfeddine S., Amor H., Jdidi J., et al. Long COVID-19 syndrome: Is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study // *Front Cardiovasc Med.* 2021. N 8. P. 745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758
- 40.** Baratto C., Caravita S., Faini A., et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: A combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study // *J Appl Physiol.* 2021. Vol. 130, N 5. P. 1470–1478. doi: 10.1152/jappphysiol.00710.2020
- 41.** Clavario P., De Marzo V., Lotti R., et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up // *Int J Cardiol.* 2021. N 340. P. 113–118. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.033
- 42.** Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M., et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *J Adv Res.* 2022. N 40. P. 179–196. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.013
- 43.** Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in “long COVID”: Rationale, physiology and management strategies // *Clin Med (Lond).* 2021. Vol. 21, N 1. P. e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
- 44.** Becker R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy // *J Thromb Thrombolysis.* 2020. Vol. 50, N 3. P. 499–511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4
- 45.** Wang S.Y., Adejumo P., See C., et al. Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *Am Heart J Plus.* 2022. N 18. P. 100176. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100176
- 46.** 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
- 47.** Oran D.P., Topol E.J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic // *Ann Intern Med.* 2021. Vol. 174, N 9. P. 1344–1345. doi:10.7326/L21-0491
- 48.** Frontera J.A., Sabadia S., Lalchan R., et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City // *Neurology.* 2021. Vol. 96, N 4. P. e575–e586. doi: 10.1212/WNL.0000000000010979
- 49.** Misra S., Kolappa K., Prasad M., et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Neurology.* 2021. Vol. 97, N 23. P. e2269–e2281. doi: 10.1212/WNL.0000000000012930
- 50.** Deng J., Zhou F., Hou W., et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis // *Ann N Y Acad Sci.* 2021. Vol. 1486, N 1. P. 90–111. doi: 10.1111/nyas.14506
- 51.** Krishnamoorthy Y., Nagarajan R., Saya G.K., Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Res.* 2020. N 293. P. 113382. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113382
- 52.** Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62354 COVID-19 cases in the USA // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 2. P. 130–140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
- 53.** Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 5. P. 416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
- 54.** Vai B., Mazza M.G., Colli C., et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 9. P. 797–812. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7
- 55.** Frontera J.A., Yang D., Lewis A., et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications // *J Neurol Sci.* 2021. N 426. P. 117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486
- 56.** Frontera J.A., Boutajangout A., Masurkar A.V., et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer’s dementia // *Alzheimers Dement.* 2022. Vol. 18, N 5. P. 899–910. doi: 10.1002/alz.12556
- 57.** 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
- 58.** Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: Cohort study // *BMJ.* 2022. N 376. P. e068993. doi: 10.1136/bmj-2021-068993
- 59.** COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic // *Lancet.* 2021. Vol. 398, N 10312. P. 1700–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
- 60.** 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. Vol. 9, N 10. P. 815–827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
- 61.** Ray S.T., Abdel-Mannan O., Sa M., et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: A prospective national cohort study // *Lancet Child Adolesc Health.* 2021. Vol. 5, N 9. P. 631–641. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00193-0
- 62.** Balcom E.F., Nath A., Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: Potential mechanisms of disease // *Brain.* 2021 Dec 31. Vol. 144, N 12. P. 3576–3588. doi: 10.1093/brain/awab302
- 63.** Hingorani K.S., Bhadola S., Cervantes-Arslanian A.M. COVID-19 and the brain // *Trends Cardiovasc Med.* 2022. Vol. 32, N 6. P. 323–330. doi: 10.1016/j.tcm.2022.04.004
- 64.** Hugon J., Msika E.F., Queneau M., et al. Long COVID: Cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex // *J Neurol.* 2022. Vol. 269, N 1. P. 44–46. doi: 10.1007/s00415-021-10655-x
- 65.** 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
- 66.** Lauria A., Carfi A., Benvenuto F., et al. Neuropsychological measures of Long COVID-19 fog in older subjects // *Clin Geriatr Med.* 2022. Vol. 38, N 3. P. 593–603. doi: 10.1016/j.cger.2022.05.003
- 67.** Amalakanti S., Arepalli K.V., Jillella J.P. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects // *Virusdisease.* 2021. Vol. 32, N 1. P. 146–149. doi: 10.1007/s13337-021-00663-w

- 68.** Liu Y.H., Chen Y., Wang Q.H., et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A longitudinal cohort study // *JAMA Neurol.* 2022. Vol. 79, N 5. P. 509–517. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
- 69.** 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
- 70.** Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 5. P. 416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
- 71.** Frontera J.A., Yang D., Lewis A., et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications // *J Neurol Sci.* 2021. N 426. P. 117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486
- 72.** Xiong Q., Xu M., Li J., et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study // *Clin Microbiol Infect.* 2021. Vol. 27, N 1. P. 89–95. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023
- 73.** Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat Neurosci.* 2021. Vol. 24, N 2. P. 168–175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
- 74.** Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2: The story so far // *Nat Rev Neurol.* 2021. Vol. 17, N 2. P. 65–66. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w
- 75.** Frontera J.A., Lewis A., Melmed K., et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States // *Front Aging Neurosci.* 2021. N 13. P. 690383. doi: 10.3389/fnagi.2021.690383
- 76.** Lee M., Perl D.P., Nair G., et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 5. P. 481–483. doi: 10.1056/NEJMc2033369
- 77.** Yang C., Zhao H., Tebbutt S.J. A glimpse into long COVID and symptoms // *Lancet Respir Med.* 2022. Vol. 10, N 9. P. e81. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00217-X
- 78.** Baker A.M., Maffitt N.J., Vecchio A.D., et al. Neural dysregulation in postcovid fatigue // *medRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.02.18.22271040
- 79.** 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
- 80.** 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
- 81.** Lu Y., Li X., Geng D., et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients: An MRI-based 3-month follow-up study // *E Clin Med.* 2020. N 25. P. 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
- 82.** Ferini-Strambi L., Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: Are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? // *J Neurol.* 2021. Vol. 268, N 2. P. 409–419. doi: 10.1007/s00415-020-10070-8
- 83.** Oaklander A.L., Mills A.J., Kelley M., et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022. Vol. 9, N 3. P. e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146
- 84.** Bocci T., Campiglio L., Zardoni M., et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: A case series // *Neurol Sci.* 2021. Vol. 42, N 12. P. 4893–4898. doi: 10.1007/s10072-021-05471-0
- 85.** Song E., Bartley C.M., Chow R.D., et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptom // *Cell Rep Med.* 2021. Vol. 2, N 5. P. 100288. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100288
- 86.** 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
- 87.** Mehandru 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
- 88.** Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, N 11. P. e2136510–e2136510. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36510
- 89.** 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. N 38. P. 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
- 90.** 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
- 91.** 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
- 92.** 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
- 93.** 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
- 94.** Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank // *Nature.* 2022. Vol. 604, N 7907. P. 697–707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5
- 95.** 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
- 96.** 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
- 97.** Copur S., Berkkan M., Basile C., et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: What do we know? // *J Nephrol.* 2022. Vol. 35, N 3. P. 795–805. doi: 10.1007/s40620-022-01296-y
- 98.** Yende S., Chirag P.R. Long COVID and kidney disease // *Nat Rev Nephrol.* 2021. Vol. 17, N 12. P. 792–793. doi: 10.1038/s41581-021-00487-3
- 99.** Chan L., Chaudhary K., Saha A., et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19 // *J Am Soc Nephrol.* 2021. Vol. 32, N 1. P. 151–160. doi: 10.1681/ASN.2020050615
- 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.** Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med.* 2021. Vol. 27, N 4. P. 601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- 102.** Bowe B., Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Kidney outcomes in long COVID // *J Am Soc Nephrol.* 2021. Vol. 32, N 11. P. 2851–2862. doi: 10.1681/ASN.2021060734
- 103.** Chiang K.C., Imig J.D., Kalantar-Zadeh K., Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: A potential

- role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022. Vol. 31, N 1. P. 36–46. doi: 10.1097/MNH.0000000000000750
- 104.** 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

REFERENCES

- 1.** 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
- 2.** Visser D, Golla SS, Verfaillie SC, et al. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET. *medRxiv.* 2022. Preprint. doi: 10.1101/2022.06.02.22275916
- 3.** Proal AD, Van Elzakker 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
- 4.** Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: From an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(5):297–310. doi: 10.1080/10408363.2020.1860895
- 5.** Finney LJ, Doughty R, Lovage S, et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(10):1740–1743. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL
- 6.** Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *E Clin Med.* 2020;(25):100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- 7.** Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021;76(4):399–401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
- 8.** Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology.* 2022;303(2):444–454. doi: 10.1148/radiol.2021211746
- 9.** 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
- 10.** Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747–754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
- 11.** Van Gassel RJ, Bels JL, Raafs A, et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):371–374. doi: 10.1164/rccm.202010-3823LE
- 12.** Xu J, Xu X, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir Res.* 2020;21(1):182. doi: 10.1186/s12931-020-01445-6
- 13.** Wells AU, Devaraj A, Desai SR. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: A catalog of uncertainties. *Radiology.* 2021;299(1):E216–E218. doi: 10.1148/radiol.2021204482
- 14.** Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv.* 2021;18(9):1–40. doi: 10.1101/2021.06.28.21259452
- 15.** Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021;325(19):2015–2016. doi: 10.1001/jama.2021.5612
- 16.** Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747–758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
- 17.** Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clin Med.* 2021;(38):101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
- 18.** Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
- 19.** 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
- 20.** Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: From bench to bedside. *Circ Res.* 2021;128(8):1214–1236. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
- 21.** Delorey TM, Ziegler CG, Heimberg G, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 2021;595(7865):107–113. doi: 10.1038/s41586-021-03570-8
- 22.** Gluckman TJ, Bhave 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
- 23.** Rezel-Potts E, Douiri AB, Sun X, et al. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK. *PLoS Med.* 2022;19(7):e1004052. doi: 10.1371/journal.pmed.1004052
- 24.** Rajpal S, Tong MS., Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2021;6(1):116–118. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4916

25. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 2022;161(1):54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
26. Stahlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: A distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Med*. 2021;134(12):1451–1456. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004
27. Aparisi A, Ybarra-Falcon C, Garcia-Gomez M, et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: Insights from a prospective evaluation. *J Clin Med*. 2021;10(12):2591. doi: 10.3390/jcm10122591
28. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;9(12):927–937. doi: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
29. Espejo C, Mejia-Renteria H, Travieso A, et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(Suppl 1):ehab724–1078. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.1078
30. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021
31. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 2022;161(1):54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
32. 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
33. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: An American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):365–368. doi: 10.1007/s10286-021-00798-2
34. Mahmoud Z, East L, Gleva M, et al. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Int J Cardiol*. 2022;(366):35–41. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018
35. 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
36. 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
37. Visvabharathy L, Hanson B, Orban Z, et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv*. 2021;2021:1–48. doi: 10.1101/2021.08.08.21261763
38. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763
39. Charfeddine S, Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID 19 syndrome: Is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;(8):745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758
40. Baratto C, Caravita S, Faini A, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: A combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol*. 2021;130(5):1470–1478. doi: 10.1152/jappphysiol.00710.2020
41. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol*. 2021;(340):113–118. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.033
42. 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
43. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in “long COVID”: Rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
44. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):499–511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4
45. Wang SY, Adejumo P, See C, et al. Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Am Heart J Plus*. 2022;(18):100176. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100176
46. 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
47. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1344–1345. doi: 10.7326/L21-0491
48. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):e575–e586. doi: 10.1212/WNL.0000000000010979
49. Misra S, Kolappa K, Prasad M, et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(23):e2269–e2281. doi: 10.1212/WNL.0000000000012930
50. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111. doi: 10.1111/nyas.14506
51. Krishnamoorthy Y, Nagarajan R, Saya GK, Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;(293):113382. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113382
52. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
53. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
54. Vai B, Mazza MG, Colli C, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(9):797–812. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7
55. Frontera JA, Yang D, Lewis A, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 2021;(426):117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486

- 56.** Frontera JA, Boutajangout A, Masurkar AV, et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement.* 2022;18(5):899–910. doi: 10.1002/alz.12556
- 57.** 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
- 58.** Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: Cohort study. *BMJ.* 2022;(376):e068993. doi: 10.1136/bmj-2021-068993
- 59.** COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10312):1700–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
- 60.** 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;9(10):815–827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
- 61.** Ray ST, Abdel-Mannan O, Sa M, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: A prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):631–641. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00193-0
- 62.** Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: Potential mechanisms of disease. *Brain.* 2021;144(12):3576–3588. doi: 10.1093/brain/awab302
- 63.** Hingorani KS, Bhadola S, Cervantes-Arslanian AM. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(6):323–330. doi: 10.1016/j.tcm.2022.04.004
- 64.** Hugon J, Msika EF, Queneau M, et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022;269(1):44–46. doi: 10.1007/s00415-021-10655-x
- 65.** 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
- 66.** Lauria A, Carfi A, Benvenuto F, et al. Neuropsychological measures of long COVID-19 fog in older subjects. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(3):593–603. doi: 10.1016/j.cger.2022.05.003
- 67.** Amalakanti S, Arepalli KV, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease.* 2021;32(1):146–149. doi: 10.1007/s13337-021-00663-w
- 68.** Liu YH, Chen Y, Wang QH, et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2022;79(5):509–517. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
- 69.** 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
- 70.** Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
- 71.** Frontera JA, Yang D, Lewis A, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications // *J Neurol Sci.* 2021;(426):117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486
- 72.** Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89–95. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023
- 73.** Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168–175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
- 74.** Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2: The story so far. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(2):65–66. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w
- 75.** Frontera JA, Lewis A, Melmed K, et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci.* 2021;(13):690383. doi: 10.3389/fnagi.2021.690383
- 76.** Lee M, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(5):481–483. doi: 10.1056/NEJMc2033369
- 77.** Yang C, Zhao H, Tebbutt SJ. A glimpse into long COVID and symptoms. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):e81. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00217-X
- 78.** Baker AM, Maffitt NJ, Vecchio AD, et al. Neural dysregulation in postcovid fatigue. *medRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.02.18.22271040
- 79.** 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
- 80.** 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
- 81.** Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients: An MRI-based 3-month follow-up study. *E Clin Med.* 2020;(25):100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
- 82.** Ferini-Strambi L, Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: Are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *J Neurol.* 2021;268(2):409–419. doi: 10.1007/s00415-020-10070-8
- 83.** Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(3):e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146
- 84.** Bocci T, Campiglio L, Zardoni M, et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: A case series. *Neurol Sci.* 2021;42(12):4893–4898. doi: 10.1007/s10072-021-05471-0
- 85.** Song E, Bartley CM, Chow RD, et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med.* 2021;2(5):100288. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100288
- 86.** 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
- 87.** Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y

88. Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2136510–e2136510. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36510
89. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clin Med*. 2021;(38):101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
90. 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
91. 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
92. 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
93. 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
94. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5
95. 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
96. 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
97. Copur S, Berkkan M, Basile C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: What do we know? *J Nephrol*. 2022;35(3):795–805. doi: 10.1007/s40620-022-01296-y
98. Yende S, Chirag PR. Long COVID and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(12):792–793. doi: 10.1038/s41581-021-00487-3
99. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151–160. doi: 10.1681/ASN.2020050615
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. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
102. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney outcomes in long COVID. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(11):2851–2862. doi: 10.1681/ASN.2021060734
103. Chiang KC, Imig JD, Kalantar-Zadeh K, Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: A potential role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(1):36–46. doi: 10.1097/MNH.0000000000000750
104. 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

ОБ АВТОРАХ

* **Голота Александр Сергеевич**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,
г. 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-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Воложанин Дмитрий Александрович, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

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

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

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 9B Borisova street, 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, Assistant;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

Andrey M. Sarana, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author