

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ»

*УТВЕРЖДЕНЫ НА XVI НАЦИОНАЛЬНОМ
КОНГРЕССЕ ТЕРАПЕВТОВ 18.11.2021 Г.*



РНМОТ

РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ
ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ (РНМОТ)



НАЦИОНАЛЬНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО
ИНФЕКЦИОНИСТОВ (ИНОИ)



СОЮЗ
РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

bionika media

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:****А.И. МАРТЫНОВ**

д.м.н., академик РАН, профессор, президент РНМОТ

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:**А.В. ГОРЕЛОВ,**

д.м.н., член-корр. РАН, профессор, президент ННОИ

А.Г. МАЛЯВИН,

д.м.н. профессор, генеральный секретарь РНМОТ

ЧЛЕНЫ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ:

1. **С.Н. Авдеев**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный пульмонолог Минздрава России (*пульмонология*)
2. **Т.В. Адашева**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член президиума РНМОТ (*введение, кардиология*)
3. **С.Л. Бабак**, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*пульмонология, реабилитация*)
4. **И.Б. Беляева**, д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (*ревматология*)
5. **Л.З. Болиева**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, член президиума РНМОТ (*введение, иммунология, аллергология, клиническая фармакология, мультисистемный воспалительный синдром у взрослых*)
6. **Е.Е. Губернаторова**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*эндокринология*)
7. **Е.В. Екушева**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА России» (*неврология*)
8. **О.В. Зайратьянц**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*патоморфология*)
9. **А.А. Зайцев**, д.м.н., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны России (*пульмонология*)
10. **Г.Е. Иванова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, председатель «Союза реабилитологов России» (*медицинская реабилитация*)
11. **Н.Э. Костина**, к.м.н., главный внештатный пульмонолог Воронежской области (алгоритмы принятия решений на разных этапах оказания медицинской помощи и маршрутизация пациентов)
12. **О.Н. Котенко**, к.м.н., главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» (*нефрология*)
13. **Л.Б. Лазебник**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, вице-президент РНМОТ (*гастроэнтерология*)
14. **И.В. Лешенко**, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный пульмонолог Уральского федерального округа (*пульмонология*)
15. **В.И. Мазуров**, д.м.н., академик РАН, профессор, первый вице-президент Ассоциации ревматологов России, заслуженный деятель науки РФ, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, директор НИИ ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (*ревматология*)
16. **В.Л. Мальгин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психологического консультирования, психокоррекции и психотерапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*психиатрия*)
17. **Я.В. Мальгин**, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (*психиатрия*)
18. **Д.Ю. Овсянников**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (*синдром системной воспалительной реакции у детей*)
19. **Н.Ю. Пшеничная**, д.м.н., профессор, зам. директора по клинико-аналитической работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (*инфекционные болезни, эпидемиология*)
20. **Л.В. Тарасова**, д.м.н., профессор, зав. Республиканским гастроэнтерологическим центром Минздрава Чувашской Республики, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», член президиума РНМОТ (*гастроэнтерология*)
21. **Е.М. Шилов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-нефролог высшей категории, главный внештатный специалист нефролог Минздрава России (*нефрология*)

Для цитирования: Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022; 1 (Приложение): 1–147.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>

CHIEF EDITOR:

MARTYNOV A.I.,

MD, academician of the RAS, professor, president of RSMSIM

DEPUTY CHIEF EDITOR:

GORELOV A.V.,

MD, corresponding member of the RAS, professor, president of National Scientific Society of Infectious Diseases

MALYAVIN A.G.,

MD, professor, general secretary of RSMSIM

MEMBERS OF THE WORKING GROUP:

- 1. Avdeev S.N.**, MD, professor, corresponding member of the RAS, head of the Department of pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), chief visiting pulmonologist of the Ministry of Healthcare of Russia (pulmonology)
- 2. Adasheva T.V.**, MD, professor of the Department of outpatient therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, member of the Presidium of RSMSIM (introduction, cardiology)
- 3. Babak S.L.**, MD, professor of the Department of phthisiology and pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia (pulmonology, rehabilitation)
- 4. Belyaeva I.B.**, MD, professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (rheumatology)
- 5. Bolieva L.Z.**, MD, professor, head of the Department of pharmacology with clinical pharmacology, North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, member of the Presidium of RSMSIM (introduction, immunology, allergology, clinical pharmacology, multisystem inflammatory syndrome in adults)
- 6. Gubernatorova E.E.**, PhD, assistant of the Department of outpatient therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia (endocrinology)
- 7. Ekusheva E.V.**, MD, professor, head of the Department of nervous diseases and neurorehabilitation, Academy of postgraduate education of Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia (neurology)
- 8. Zairatyants O.V.**, MD, professor, head of the Department of pathological anatomy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia (pathomorphology)
- 9. Zaitsev A.A.**, MD, professor, chief pulmonologist of the Ministry of Defense of Russia (pulmonology)
- 10. Ivanova G.E.**, MD, professor, head of the Department of medical rehabilitation, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chairman of the Association of rehabilitologists of Russia (medical rehabilitation)
- 11. Kostina N.E.**, PhD, chief consultant pulmonologist of the Voronezh region (decision-making algorithms at different stages of medical care and patient routing)
- 12. Kotenko O.N.**, PhD, chief consultant nephrologist of Moscow Healthcare Department, head of Moscow Scientific and Practical Center for Nephrology and Transplanted Kidney Pathology of City Clinical Hospital No. 52 (nephrology)
- 13. Lazebnik L.B.**, MD, professor of the Department of outpatient therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, vice-president of the RSMSIM (gastroenterology)
- 14. Leshchenko I.V.**, MD, professor of the Department of phthisiology and pulmonology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief consultant pulmonologist of Ural Federal District (pulmonology)
- 15. Mazurov V.I.**, MD, academician of the RAS, professor, first vice-president of the Association of rheumatologists of Russia, honored scientist of the Russian Federation, chief rheumatologist of Saint Petersburg and the North-Western Federal District, head of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, director of the research institute of rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (rheumatology)
- 16. Malygin V.L.**, MD, professor, head of the Department of psychological counselling, psychocorrection and psychotherapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia (psychiatry)
- 17. Malygin Ya.V.**, MD, professor of the Department of psychiatry, narcology and psychotherapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia (psychiatry)
- 18. Ovsyannikov D.Yu.**, MD, professor, head of the Department of childhood diseases, Peoples' Friendship University of Russia (systemic inflammatory response syndrome in pediatric patients)
- 19. Pshenichnaya N.Yu.**, MD, professor, Deputy director for clinical and analytical work of Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (infectious diseases, epidemiology)
- 20. Tarasova L.V.**, MD, professor, head of the Republican gastroenterological center of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, head of the Department of faculty and hospital therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University, member of the Presidium of RSMSIM (gastroenterology)
- 21. Shilov E.M.**, MD, professor, head of the Department of nephrology and hemodialysis of the Institute of professional education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), nephrologist of the highest category, chief visiting nephrologist of the Ministry of Healthcare of Russia (nephrology)

For citation: Methodological recommendations «Features of Long-COVID infection clinical course. Therapeutic and rehabilitation measures».

Therapy. 2022; 1 (Suppl): 1–147.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Особенности инфекционного процесса при Long-COVID-инфекции	7
Персистенция вируса и системное воспаление как возможные механизмы патогенеза Long-COVID-инфекции	12
Поражение дыхательной системы при Long-COVID-инфекции	21
Поражение сердечно-сосудистой системы при Long-COVID-инфекции	32
Поражение эндокринной системы при Long-COVID-инфекции	48
Поражение пищеварительной системы при Long-COVID-инфекции	57
Поражение выделительной системы при Long-COVID-инфекции	66
Ревматологические аспекты Long-COVID-инфекции	69
Неврологические аспекты Long-COVID-инфекции	83
Психиатрические аспекты Long-COVID-инфекции	102
Детский мультисистемный воспалительный синдром	107
Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых	116
Медицинская реабилитация при Long-COVID-инфекции	119
Приложения: алгоритмы принятия решений на разных этапах оказания медицинской помощи и маршрутизация пациентов	139

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида 1
АД – артериальное давление
АИЗ – аутоиммунное неуточненное заболевание
АНФ – антинуклеарный фактор
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АСК – ацетилсалициловая кислота
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ГБО – гипербарическая оксигенация
ГКС – глюкокортикостероиды
ДВНС – дизаутономия вегетативной нервной системы
ДМВС – детский мультисистемный воспалительный синдром
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ИЛ – интерлейкин
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2-го типа
ИПВЛ – интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких
ИПЛ – интерстициальное поражение легких
ККС – кинин-калликреиновая система
КН – когнитивные нарушения
КОП – криптогенная организуемая пневмония
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НДА – недифференцированный артрит
ОПП – острое повреждение почек
ОР – ортостатические расстройства
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ПВА – поствирусный артрит
ПОТ – постуральная ортостатическая тахикардия
ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
САМ – синдром активации макрофагов
СД – сахарный диабет
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СНС – симпатическая нервная система
СРБ – С-реактивный белок
СРК – синдром раздраженного кишечника
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТМА – тромботическая микроангиопатия
УДХК – урсодезоксихолиевая кислота
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации
ЭКГ – электрокардиография/электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Термин «долгий COVID» (Long-COVID, лонг-ковид) был введен пациентами и закрепился в традиционных СМИ и социальных сетях. Elisa Perego из Ломбардии весной 2020 г. была первой, кто использовал его в Твиттере для описания длительной болезни, резюмируя собственные симптомы. В июне 2020 г. этот термин перешел из социальных сетей в печать, после того как доктор Jake Suett присоединился к группе поддержки пациентов.

В октябре 2020 г. Национальным институтом здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) в сотрудничестве с Шотландским междууниверситетским методическим сообществом (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) и Королевским колледжем врачей (The Royal College of General Practitioners) была предложена к следующая классификация COVID-19 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>):

- острый COVID-19 (до 4 нед от начала заболевания);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 нед);
- постковидный синдром (свыше 12 нед, необъясним альтернативным диагнозом, меняется со временем, рецидивирует, затрагивает различные органы и системы).

Довольно скоро были внесены дополнения в Международный классификатор болезней, травм и причин смерти (МКБ-10), согласно которым постковидный синдром соответствует следующим критериям: возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 мес после начала COVID-19 и сопровождается симптомами, которые длятся не менее 2 мес и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом (ВОЗ, 2021 г.; https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1).

Термин «долгий ковид» (Long-COVID, лонг-ковид) включает период симптоматики от 4 нед и более (нередко он используется как синоним постковидного синдрома или двух и трех вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, 2020). Некоторые исследователи, впрочем, разделяют постковидный синдром и Long-COVID, считая первый осложнением излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме.

Предложены новые коды МКБ-10 (отметим, что они не используются для кодирования причи-

ны смерти и не рекомендованы пока в России Минздравом для применения):

- U08.9 – личный анамнез COVID-19 неуточненный. Этот дополнительный код используется для записи более раннего эпизода COVID-19, подтвержденного или вероятного, который влияет на состояние здоровья человека;
- U09.9 – состояние после COVID-19, постковидный синдром. Этот код позволяет установить связь состояния пациента с COVID-19, однако его нельзя использовать в случаях, когда COVID-19 все еще присутствует;
- U10.9 – код для мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых, связанного с COVID-19, детского воспалительного мультисистемного синдрома (PIMS) с COVID-19, а также синдрома Kawasaki, ассоциированного во времени с COVID-19.

До настоящего момента не ясно, когда длительное течение инфекции обусловлено неполноценной элиминацией и возможной персистенцией вируса в организме пациента, а когда связано с особенностями воспалительного процесса. По крайней мере уже сейчас известна особенность протекающего воспалительного процесса, связанная с большой длительностью экссудативной фазы, достигающей максимума к концу 2 нед заболевания [1].

Таким образом, на сегодняшний день сложилась ситуация, когда врачи различных специальностей сталкиваются с клиническими проявлениями длительного течения инфекции, но при этом не обеспечены методическими подходами к ведению таких пациентов. Дополнительная сложность обусловлена тем, что по понятным причинам еще не проведены полноценные клинические исследования, однозначно свидетельствующие об эффективности тех или иных лечебных мер при Long-COVID. Поэтому в условиях реальной клинической практики в настоящее время превалирует симптоматический или синдромно-патогенетический принцип терапии с опорой на имеющиеся данные об эффективности лечебных воздействий, используемых при сходных симптомах в терапии других нозологий. По мере накопления научных данных во многих случаях такой подход может обрести полноценную доказательную базу.

Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) в содружестве с Национальным научным обществом инфекционистов (ННОИ) и Союзом реабилитологов России предпринята попытка обобщить имеющийся материал и представить его в виде методических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В. с соавт. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. Терапия. 2020; 5: 35–46. [Zayratyants O.V., Malyavin A.G., Samsonova M.V. et al. Pathomorphological changes in lungs in case of COVID-19: clinical and therapeutic parallels. Terapiya = Therapy. 2020; 5: 35–46 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.35-46>.

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

ЛОНГ-КОВИД И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ОПРЕДЕЛЕНИЯ

До настоящего времени мировое научное сообщество так и не выработало единых подходов к определению терминов «лонг-ковид» и «постковидный синдром», хотя эти понятия появились более года назад, спустя несколько месяцев после начала пандемии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также пока находится на этапе представления протокола, который разработан для продвижения в вопросах, касающихся формулировки определения постковидного синдрома [1]. При этом поток пациентов, обращающихся с долговременными последствиями COVID-19 к разным специалистам, становится все больше, и российское медицинское сообщество нуждается хотя бы во временных, но четких определениях терминов, а также рекомендациях по ведению таких пациентов.

Согласно многим публикациям, под термином «лонг-ковид» принято понимать клинические проявления заболевания, длящиеся более 4, но менее 12 нед с начала болезни, а под термином «хронический ковид», или «постковидный синдром», — период, выходящий за рамки 12 нед с момента развития заболевания (*рис.*) [2–5].

Многие исследователи склонны считать, что положительный тест на COVID-19 (в качестве лабораторного подтверждения диагноза) не является обязательным условием для постановки «лонг-ковид» и постковидного синдрома, так как нередко встречаются ложноотрицательные результаты [6, 7].

Предполагается, что вирус, отвечающий за репликацию, исчезает максимум через месяц после возникновения симптомов, оставляя после себя долговременные последствия [2]. Тем не менее сейчас многие исследования сосредоточены на поиске резервуаров вируса, в которых он предположительно может сохраняться в течение длительного времени. Это не означает, что вирус в резервуаре обязательно способен к репликации, но длительное сохранение мРНК или ее фрагментов в клетках организма человека может способствовать развитию хронического воспалительного процесса и дисрегуляции иммунной системы. В частности, даже через несколько месяцев после заражения в биоптатах кишечника людей, перенесших COVID-19, обнаружена мРНК вируса SARS-CoV-2, а также вирусный белок, на который может реагировать иммунная система [8].

Тем не менее в настоящее время для больных с лонг-ковидом и постковидным синдромом

использование противовирусных препаратов не рекомендовано. Несколько особняком стоят лишь пациенты, у которых на протяжении нескольких месяцев сохраняется положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках. Как правило, это пациенты с онкологической патологией, заболеваниями системы крови, ВИЧ-инфекцией [9]. У данной группы пациентов может быть эффективным использование иммунотерапии для достижения клиренса вируса [10], хотя применение противовирусных средств у них также не приносит ожидаемого эффекта [11].

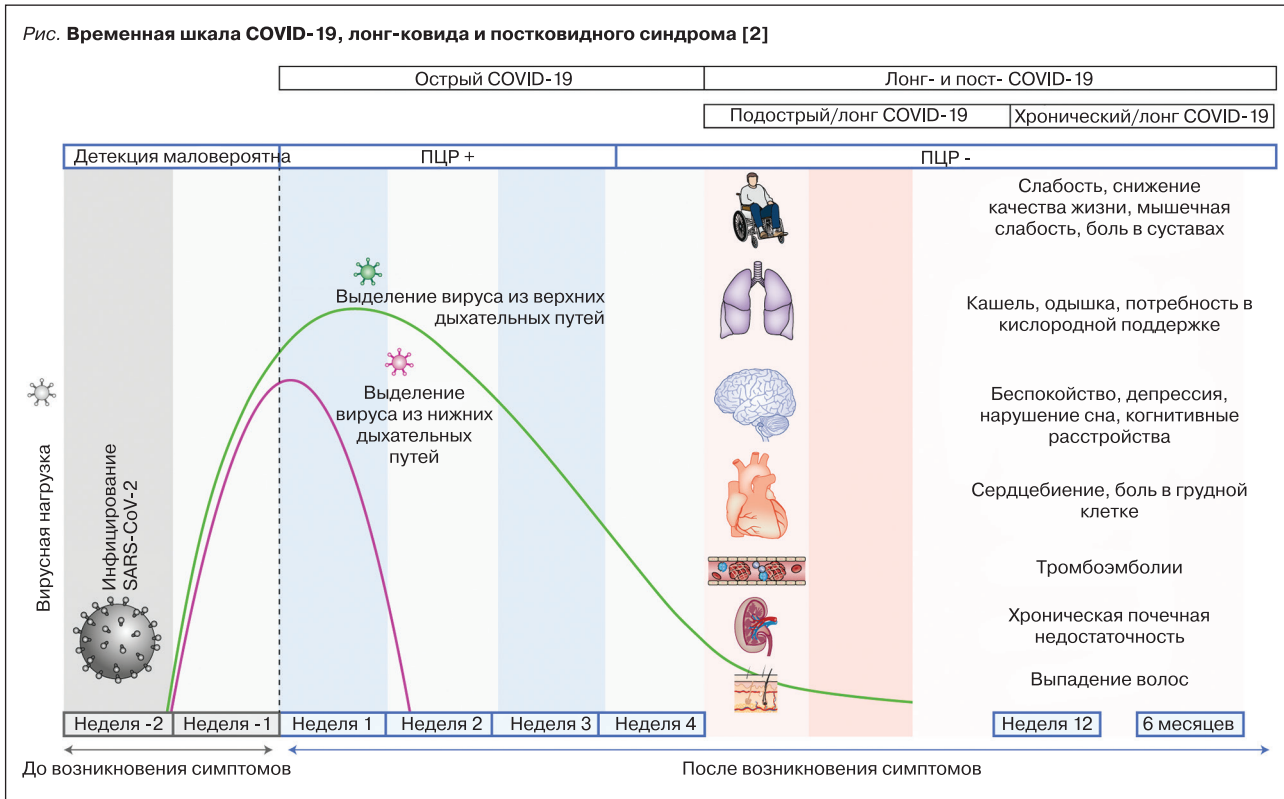
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ЛОНГ-КОВИДА И ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Выделяют несколько механизмов, оказывающих влияние на развитие лонг-ковид и постковидного синдрома: иммунная дисрегуляция и аутоиммунные механизмы, синдром системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза и васкулопатия; прямое цитотоксическое действие вируса на клетки и длительная вирусная персистенция; вегетативная, нервная, эндокринная и метаболическая дисфункция; дисбаланс в функционировании пептидов, образующихся в результате действия АПФ1- и АПФ2-рецепторов, а также последствия состояния пациента, находившегося в критическом состоянии.

Совокупное и в разной степени выраженное влияние этих механизмов и приводит к разнообразным клиническим проявлениям, отмечающимся у пациентов после перенесенного COVID-19.

- Патопфизиология синдрома, связанного с последствиями состояния пациента, нуждавшегося в интенсивной терапии, является многофакторной и включает повреждение сосудов микроциркуляторного русла, метаболические изменения, связанные с критическим состоянием и неподвижностью [12]. Кроме этого, выжившие после COVID-19 пациенты могут подвергаться повышенному риску вторичных инфекций, вызванных бактериальными, грибковыми (аспергиллез легких) или другими патогенами [13].

- Повреждение респираторного тракта обусловлено вирусозависимыми (включая поражение вирусом SARS-CoV-2 клеток альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток) и вируснезависимыми механизмами (такими как иммунологическое повреждение, в том числе периваскулярное воспаление), которые совместно способствуют



8

ют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера и экстравазации богатого белками экссудата в альвеолярное пространство [14].

Диффузное повреждение альвеол с последующей организацией и очаговым фибропролиферативным диффузным поражением ткани легких наблюдается в поздние сроки COVID-19 [15]. Нередко отмечаются очаги пролиферации миофибробластов и фиброзно-кистозного перерождения легких. Этот процесс может быть спровоцирован провоспалительными цитокинами (интерлейкином-6 и трансформирующим фактором роста-β) [16] и в дальнейшем предрасполагать к бактериальной колонизации и последующей вторичной инфекции [17]. Свой вклад в поражение легких при лонг-ковиде и постковидном синдроме вносят также последствия микро- и макротромбоза легочных сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия, наблюдающиеся у 20–30% пациентов с COVID-19 на фоне гипоксии, гипервоспаления и гиперкоагуляции, активации комплемента, тромбоцитов, взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами, высвобождения провоспалительных цитокинов [18, 19]. Риск тромботических осложнений в период лонг-ковида и постковидного синдрома, вероятно, обусловлен продолжительностью и тяжестью гипервоспалительного состояния [2].

• К механизмам, определяющим сердечно-сосудистые осложнения при лонг-ковиде и постковидном синдроме, относят прямое воздействие вируса на клетки, снижение уровня активных АПФ2-рецепторов, воспаление и иммунологиче-

ский ответ, влияющий на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы сердца, гибель кардиомиоцитов и фиброзно-жировые замещение десмосомных белков, играющих важную роль в межклеточном сцеплении [20].

Выздоровевшие пациенты могут испытывать устойчиво повышенную потребность в препаратах, улучшающих метаболизм миокарда. Это может быть связано со снижением сердечного резерва, применением кортикостероидов и нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Фиброз или рубцевание миокарда и возникающая в результате этого кардиомиопатия могут привести к суправентрикулярной тахикардии [21].

COVID-19 может также способствовать развитию аритмии из-за повышенного катехоламинергического состояния, связанного с провоспалительными цитокинами – интерлейкином-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 и фактором некроза опухоли-альфа (ФНО-α), которые способны продлевать потенциалы действия желудочков путем модуляции экспрессии ионных каналов кардиомиоцитов [22]. Кроме этого, любая вирусная инфекция сама по себе приводит к синдрому постуральной ортостатической тахикардии и синусовой тахикардии в результате адренергической модуляции [23].

• Механизмы, способствующие развитию патологии нервной системы при COVID-19, могут быть также объяснены непосредственным воздействием вируса и нейровоспалением, тяжелым системным воспалением, микрососудистым тромбозом и ней-

родегенерацией [24–26]. Пока нет убедительных доказательств инфицирования нейронов SARS-CoV-2, однако этот вирус может вызывать изменения в паренхиме головного мозга и сосудах, по-видимому, воздействуя через ГЭБ и вызывая воспаление в нейронах, васкуляризирующихся сосудами головного мозга [27, 28].

Помимо этого, уровни иммунной активации напрямую коррелируют с когнитивно-поведенческими изменениями. Хроническое вялотекущее воспаление головного мозга, наряду со сниженной способностью реагировать на новые антигены и накоплением Т-клеток памяти (признаки иммуносенсибилизации при старении и повреждении тканей), может играть роль в развитии стойких симптомов COVID-19 [29]. Другие предполагаемые механизмы включают дисфункциональный лимфодренаж из периваскулярного пространства, а также проникновение вирусов во внеклеточные пространства обонятельного эпителия, их пассивную диффузию и аксональный транспорт через обонятельный тракт [30, 31].

Биомаркеры повреждения головного мозга, такие как повышенные уровни легкой цепи нейрофиламентов в периферической крови, были обнаружены у пациентов с COVID-19 с более тяжелой и длительной инфекцией [32, 33], что предполагает возможность хронического повреждения нейронов.

Постковидный «мозговой туман» у тяжелобольных пациентов с COVID-19 может быть связан с декондиционированием или посттравматическим стрессовым расстройством [34]. Однако сообщения о «мозговом тумане» после легкой формы болезни предполагают, что дисфункция вегетативной нервной системы также может влиять на его развитие [35, 36]. Отметим, что долгосрочные когнитивные нарушения после перенесенного критического состояния встречаются у 20–40% пациентов [37].

- Эндокринные проявления после перенесенного COVID-19 могут быть последствиями прямого повреждения вирусом SARS-CoV-2, дисрегуляции иммунной системы и воспаления, ятрогенных осложнений. Ранее существовавший диабет может впервые манифестировать в острой фазе COVID-19 и, как правило, лечится безинсулиновыми препаратами даже при изначальном развитии диабетического кетоацидоза. Нет конкретных доказательств длительного повреждения β -клеток поджелудочной железы при COVID-19 [38].

Есть данные, что экспрессия АПФ2 и трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2), участвующей в проникновении SARS-CoV-2 в β -клетки, и первичный дефицит инсулина, наряду с резистентностью к инсулину, вероятно, опосредованы такими факторами, как воспаление или реакция на инфекционный стресс [38]. До сих пор не найдено подтверждений того, что диабет, связанный с новой коронавирусной инфекцией, может регрес-

сировать после острого COVID-19, а также того, что его течение при лонг-ковиде и постковидном синдроме чем-то отличается от течения диабета у больных, не болевших COVID-19.

COVID-19 также повышает риски деминерализации костей, связанные с системным воспалением, иммобилизацией, воздействием кортикостероидов, дефицитом витамина D и прекращением приема антирезорбтивных или анаболических средств при остеопорозе в острый период болезни [39].

- Патология почек. SARS-CoV-2 был выделен из почечной ткани [40], и острый некроз канальцев является основной находкой, отмеченной при биопсиях почки [41]. COVID-19-ассоциированная нефропатия характеризуется коллапсирующим вариантом очагового сегментарного гломерулосклероза с инволюцией клубочкового аппарата в дополнение к острому повреждению канальцев и, как полагают, развивается в ответ на активацию интерферона и хемокинов [42]. Ассоциация с аллелями риска APOL1 предполагает, что SARS-CoV-2 действует как триггер у предрасположенных к этой патологии пациентов [2]. Тромбы в сосудах микроциркуляторного русла почек также могут потенциально способствовать их повреждению [43].

- Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). COVID-19 обладает потенциалом для воздействия на микробиом кишечника, включая обогащение условно-патогенными микроорганизмами и истощение полезных комменсалов [44, 45]. Способность микробиоты кишечника изменять течение респираторных инфекций (ось «кишечник–легкие») была признана ранее при гриппе и других респираторных инфекциях [46]. В настоящее время проводятся исследования по оценке долгосрочных последствий COVID-19 для ЖКТ, включая синдром раздраженного кишечника и диспепсию [2].

- Мультисистемный воспалительный синдром. Заболеваемость COVID-19 в эпицентрах весной 2020 г. и обнаружение после весеннего пика с интервалом примерно через месяц проявлений мультисистемного воспалительного синдрома у пациентов с уже отрицательным результатом ПЦР, но положительными тестами на антитела позволяют предполагать, что этот синдром – результат искаженной реакции приобретенного иммунитета, а не острой вирусной инфекции [47]. Понимание патофизиологии мультисистемного воспалительного синдрома может быть частично получено исходя из патогенеза болезни Кавасаки и синдрома токсического шока; она объясняется возможными механизмами повреждения, обусловленными иммунными комплексами, активацией комплемента, образованием ауоантител и массивным высвобождением цитокинов, связанных со стимуляцией суперантигенами Т-клеток [48, 49].

Таким образом, патологическое воздействие SARS-CoV-2 на организм человека многогранно и

отражается на его функционировании даже после перенесенного острого COVID-19. У одних пациентов проявления лонг-ковида и постковидного синдрома практически не выражены, у других, даже перенесших инфекцию в легкой форме, отмечаются долговременные последствия, влияющие на трудоспособность и качество жизни. Подход к

лечению лонг-ковида и постковидного синдрома должен включать комплексные методы воздействия на организм, ориентированные на снижение выраженности или устранение органной дисфункции, и реабилитационные мероприятия, основанные на понимании патофизиологии этих состояний.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diaz J.V., Soriano J.B. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post COVID-19 condition: A WHO protocol. Research Square. 2021. <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.pex-1480/v1>.
2. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27(4): 601–15. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
3. Kabi A., Mohanty A., Mohanty A.P. et al. Post COVID-19 syndrome: A literature review. *J Adv Med Med Res.* 2020; 32(24): 289–95. <https://dx.doi.org/10.9734/jammr/2020/v32i2430781>.
4. Perrin R., Riste L., Hann M. et al. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110055. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110055>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions. Updated Sept. 16, 2021. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html#print> (date of access – 10.01.2022).
6. Mohanty A., Kabi A., Mohanty A.P. et al. Laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Issues and challenges: An Indian perspective. *J Adv Med Med Res.* 2020; 32(14): 10–17. <https://dx.doi.org/10.9734/jammr/2020/v32i1430559>.
7. Mohanty A., Kabi A., Kumar S. et al. Role of rapid antigen test in the diagnosis of COVID-19 in India. *J Adv Med Med Res.* 2020; 32(18): 77–80. <https://dx.doi.org/10.9734/jammr/2020/v32i1830657>.
8. Marx V. Scientists set out to connect the dots on long COVID. *Nature Methods.* 2021; 18(5): 449–53. <https://dx.doi.org/10.1038/s41592-021-01145-z>.
9. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N. et al. Case study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient. *Cell.* 2020; 183(7): 1901–12. e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>.
10. Moore J.L., Ganapathiraju P.V., Kurtz C.P., Wainscoat B. A 63-year-old woman with a history of non-Hodgkin lymphoma with persistent SARS-CoV-2 infection who was seronegative and treated with convalescent plasma. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e927812. <https://dx.doi.org/10.12659/AJCR.927812>.
11. Camprubi D., Gaya A., Marcos M.A. et al. Persistent replication of SARS-CoV-2 in a severely immunocompromised patient treated with several courses of remdesivir. *Int J Infect Dis.* 2021; 104: 379–81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.050>.
12. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg.* 2019; 6(3): 233–46. <https://dx.doi.org/10.1002/ams2.415>.
13. Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D. et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: A case series. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(6): 697–706. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0).
14. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(1): 31–39. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1683996>.
15. Datta S.D., Talwar A., Lee J.T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA.* 2020; 324(22): 2251–52. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.22717>.
16. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(6): 812–21. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC>.
17. Hendaus M.A., Jomha F.A. COVID-19 induced superimposed bacterial infection. *J Biomol Struct Dyn.* 2021; 39(11): 4185–91. <https://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1772110>.
18. Ramlall V., Thangaraj P.M., Meydan C. et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020; 26(10): 1609–15. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1021-2>.
19. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A. et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020; 130(11): 6151–57. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI1141374>.
20. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9): 1463–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
21. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; 142(1): 68–78. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
22. Lazzerini P.E., Laghi-Pasini F., Boutjdir M., Capocchi P.L. Cardioimmunology of arrhythmias: The role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19(1): 63–64. <https://dx.doi.org/10.1038/s41577-018-0098-z>.

23. Agarwal A.K., Garg R., Ritch A., Sarkar P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgrad Med J.* 2007; 83(981): 478–80. <https://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2006.055046>.
24. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1): 69. <https://dx.doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.
25. Muccioli L., Pensato U., Cani I. et al. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann Neurol.* 2020; 88(4): 860–61. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25855>.
26. South K., McCulloch L., McColl B.W. et al. Preceding infection and risk of stroke: an old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J Stroke.* 2020; 15(7): 722–32. <https://dx.doi.org/10.1177/1747493020943815>.
27. Romero-Sanchez C.M., Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020; 95(8): e1060–e1070. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>.
28. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A. et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1): 1–6. <https://dx.doi.org/10.1007/s00401-020-02166-2>.
29. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K. et al. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13(5): 558–76. <https://dx.doi.org/10.2174/1570159x13666150630171433>.
30. Perrin R., Riste L., Hann M. et al. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110055. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110055>.
31. Morbini P., Benazzo M., Verga L. et al. Ultrastructural evidence of direct viral damage to the olfactory complex in patients testing positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146(10): 972–73. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2020.2366>.
32. Ameres M., Brandstetter S., Toncheva A.A. et al. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J Neurol.* 2020; 267(12): 3476–78. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10050-y>.
33. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M. et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020; 95(12): e1754–e1759. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010111>.
34. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol.* 2020; 34(7–8): 1498–514. <https://dx.doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>.
35. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: A case report. *eNeurologicalSci.* 2020; 21: 100276. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100276>.
36. Miglis M.G., Goodman B.P., Chemali K.R., Stiles L. Re: «Post-COVID-19 chronic symptoms» by Davido et al. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(3): 494. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.028>.
37. Sakusic A., Rabinstein A.A. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(5): 410–14. <https://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000527>.
38. Gentile S., Strollo F., Mambro A., Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(12): 2507–8. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.14170>.
39. Salvio G., Gianfelice C., Firmani F. et al. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2020; 1–7. <https://dx.doi.org/10.1007/s12018-020-09274-3>. Online ahead of print.
40. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1): 219–27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
41. Kudose S., Batal I., Santoriello D. et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(9): 1959–68. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020060802>.
42. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V. et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2020; 5(6): 940–45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.017>.
43. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020; 370: m3026. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
44. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944–55.e8. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.
45. Donati Zeppa S., Agostini D., Piccoli G. et al. Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 576551. <https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551>.
46. Bradley K.C., Finsterbusch K., Schnepf D. et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep.* 2019; 28(1): 245–56.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.105>.
47. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(8): 453–54. <https://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>.
48. Jiang L., Tang K., Levin M. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(11): e276–e288. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4).
49. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel).* 2020; 7(7): 69. <https://dx.doi.org/10.3390/children7070069>.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВИРУСА И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

ДЛИТЕЛЬНАЯ ПЕРСИСТЕНЦИЯ SARS-COV-2 В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Длительный период персистенции и выделения описан для целого ряда респираторных вирусов, включая SARS-CoV [1] и MERS-CoV [2]. Для SARS-CoV-2 также с самого начала пандемии описаны случаи персистенции вируса в дыхательных путях, что подтверждалось положительными результатами теста на РНК вируса методом амплификации нуклеиновых кислот [3, 4]. В одном из ранних исследований, проведенных Zhou F. et al. (2020), средняя продолжительность выделения вируса составила 20 дней у выживших пациентов, однако у умерших в стационаре больных вирус выделялся вплоть до летального исхода. Максимальный период выделения SARS-CoV-2 в этом исследовании составил 37 дней [5].

В более поздних исследованиях медиана продолжительности выделения вируса достигла 31 дня от начала заболевания, при минимальной продолжительности 18 дней и максимальной – 48 [6]. В работе Carmo A. et al. (2020) в группе из 94 пациентов с положительным ПЦР-тестом среднее число дней между первым и последним положительным тестом составило $32,55 \pm 9,6$ [7]. Vibholm L.K. et al. (2021) показали, что РНК SARS-CoV-2 может обнаруживаться в мазках со слизистой рото- и носоглотки вплоть до 105 дней после клинического выздоровления. Одновременно у пациентов обнаруживался более высокий уровень активности специфических CD8 Т-лимфоцитов, что позволяет предположить продолжающуюся стимуляцию иммунного ответа в условиях персистенции вируса [8].

Li N. et al. (2020) проанализировали данные 22 пациентов с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19. У всех отмечалось клиническое выздоровление, положительная динамика по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, отсутствие необходимости в продолжении терапии. В то же время во всех случаях было выявлено длительное, в течение более чем 50 дней после выздоровления, обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из верхних дыхательных путей. Средний период выделения вируса составил 76, максимальный – 112 дней [9].

Опубликованы результаты исследований, в которых описаны случаи длительного, вплоть до 4 мес, обнаружения SARS-CoV-2 в материале из верхних дыхательных путей в количественном ПЦР-тесте [10]. В исследовании Salmon-Ceron D. et al. (2020) ПЦР-тест мазков из носоглотки на SARS-CoV-2

RT-PCR через 2 мес после начала заболевания был положительным у 11 из 43 пациентов и у 3 пациентов оставался положительным через 3 мес от начала заболевания [11].

Хотя SARS-CoV-2 преимущественно передается воздушно-капельным путем и клинически проявляется поражением органов дыхания, следует помнить о том, что ввиду широкого распространения рецепторов АПФ2 в организме новая коронавирусная инфекция COVID-19 является системной инфекцией. Вовлечение ЖКТ в патологический процесс определяет значимость передачи вируса через фекалии. В систематическом обзоре 55 исследований (1348 пациентов) получены данные об обнаружении вируса почти в половине образцов кала. Более того, положительный результат ПЦР-теста образцов кала (медиана 19 дней) определялся достоверно дольше, чем положительный ПЦР-тест респираторных образцов [12]. В другом метаанализе более чем в половине образцов фекалий вирус обнаруживался в течение периода до 70 дней от начала заболевания и в течение 33 дней после того, как он уже не определялся в респираторных образцах [13].

В исследованиях Park S.K. et al. (2020), Wu Y. et al. (2020) продемонстрировано, что SARS-CoV-2 может выделяться с фекалиями в течение периода до 4 мес независимо от наличия или отсутствия у пациента ЖКТ-симптомов [14, 15]. Выявлено присутствие РНК и белков SARS-CoV-2 в течение 4 мес после начала заболевания в тонком кишечнике 50% пациентов с COVID-19 при отсутствии каких-либо симптомов [16]. Инфекционность вируса, выделяемого с фекалиями, к настоящему времени до конца не определена, однако присутствие вируса в фекалиях пациентов с COVID-19 свидетельствует о значимости фекально-орального пути его передачи [17].

Таким образом, к настоящему времени в ряде исследований показана возможность длительной персистенции SARS-CoV-2 в организме человека, что может быть причиной ряда иммунных реакций, способствующих развитию лонг-ковида.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ ВИРУСА

Предположительно длительному выделению вируса могут способствовать несколько факторов. Одним из них ряд авторов считает тяжесть заболевания в остром периоде. Так, в одном из исследований было показано, что медиана продолжительности обнаружения вируса в образцах из дыхатель-

ных путей у больных с тяжелым течением острого периода COVID-19 (21 (14–30) день) была значительно дольше, чем у пациентов с легким течением болезни (14 (10–21) дней; $p=0,04$) [18]. Эти результаты коррелируют с данными о более длительном выделении вируса у пациентов, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в сравнении с пациентами, госпитализированными в инфекционные отделения [19]. Кроме того, вирусная нагрузка у пациентов с тяжелым течением заболевания была значительно выше (по данным одного из исследований, в 60 раз), чем у пациентов с легким течением заболевания; это позволяет предположить прямую корреляцию между степенью вирусной нагрузки и тяжестью течения болезни [20].

По данным ряда исследований, предполагаемыми предикторами длительного выделения SARS-CoV-2 с сохраненной активностью из респираторного тракта являются высокая вирусная нагрузка, длительность заболевания менее 7 дней, отсутствие нейтрализующих антител и снижение иммунного ответа организма-хозяина, однако в качестве значимых независимых факторов риска определены только высокая вирусная нагрузка ($>7 \text{ Log}_{10}$ копий РНК/мл в образцах из дыхательных путей) и отсутствие SARS-CoV-2-нейтрализующих антител [21, 22]. Эти результаты получены в группе госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19, что ограничивает их экстраполяцию на популяцию в целом. В недавнем ретроспективном анализе Marks M. et al. (2021) изучены данные негоспитализированных пациентов [23] и установлено, что основным предиктором инфекционности служит высокая вирусная нагрузка.

Другие потенциальные факторы риска включают лихорадку ($t >38,5 \text{ }^\circ\text{C}$), применение кортикостероидов и сроки госпитализации. В частности, в одной из работ продемонстрировано, что тяжелое течение болезни, прогрессирование инфильтративных изменений в легких по данным КТ более чем на 50% в течение 24–28 ч прямо коррелировало с длительным выделением вируса. Вместе с тем при проведении многофакторного регрессионного анализа эта зависимость не была столь очевидной [24]. В другом исследовании с участием 113 госпитализированных пациентов медиана выделения РНК SARS-CoV-2 составила 17 (от 13 до 22) дней. Длительное выделение вируса (>15 дней) наблюдалось у 76 пациентов (67,3%), прямая корреляция отмечалась с мужским полом, нахождением на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и сроками госпитализации ($p=0,002$) [25].

ИНФЕКЦИОННОСТЬ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО SARS-COV-2

Длительное выделение вируса, однако, не является свидетельством сохранения его инфекцион-

ности. Средний период инфекционности дикого штамма вируса составляет примерно 8 дней от начала заболевания [22, 26, 27]. Van Kampen J.J.A. et al. (2021) показали, что вероятность выделения живого вируса из дыхательных путей в период более 2 нед от начала заболевания составляет $\leq 5\%$ [22]. В настоящее время имеется лишь одно сообщение о выделении живого вируса в мазке из носоглотки через 18 дней от начала заболевания, что подтверждает резкое снижение инфекционности вируса после второй недели заболевания [28]. Скорее всего, выделение вирусной РНК не относится к значимым предикторам инфекционности, и такая длительная персистенция может быть связана с субоптимальным иммунологическим клиренсом SARS-CoV-2 [22, 26, 27].

Становится все более очевидным, что для окружающих риск, обусловленный контактами с реконвалесцентами COVID-19, является незначительным. В одном из исследований у медицинских работников, имевших положительный тест в течение периода до 55 дней после появления симптомов, живой вирус в мазках из носо- и ротоглотки выделен не был [29]. В другом исследовании у 48 пациентов с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 более 14 дней от начала заболевания также не был обнаружен живой вирус [30]. Однако в работе Jeong H.W. et al. (2020) выявлено, что живой вирус может обнаруживаться в период более 15 дней в слюне, моче и кале [31].

Таким образом, очевидно, что период инфекционности SARS-CoV-2, скорее всего, варьирует в зависимости от целого ряда факторов. Один из наиболее значимых факторов длительной персистенции и сохранения инфекционности вируса – состояние иммунной системы пациента.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВИРУСА У ИММУНОКОМПРОМЕНТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Анализ данных исходов COVID-19 у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями продемонстрировал, что онкологические заболевания легких и крови, трансплантация органов, первичные иммунодефициты служат факторами риска тяжелого течения COVID-19, внутрибольничных инфекций, летальных исходов, связанных с COVID-19 [32]. В ряде работ сообщается о высокой вероятности персистенции, реактивации или реинфекции SARS-CoV-2 у иммунокомпроментированных пациентов. И хотя длительное выделение вирусной РНК в ПЦР-тесте у симптомных и бессимптомных пациентов описано уже в достаточно большом числе исследований, выделить вирус с подтвержденной инфекционностью у пациентов с сохраненной иммунной системой в период более 2 нед после начала заболевания пока не уда-

лось [33]. При этом имеется несколько сообщений о выделении активного вируса иммунокомпроментированными пациентами в течение недель и даже месяцев после начала заболевания. В ряде случаев у этих пациентов отмечался даже рецидив симптомов, проводились повторные курсы лечения ремдесивиром (противовирусное средство класса нуклеотидных аналогов), что в конечном итоге приводило к элиминации вируса [34–40]. Самый длительный период выделения жизнеспособного вируса в мазке из носоглотки (≈ 8 мес) был зафиксирован у пациента с неходжкинской лимфомой [41]. Объяснением подобных фактов может быть то, что вирусная нагрузка у иммунокомпроментированных пациентов может отличаться от таковой у пациентов с сохранным иммунитетом.

Существующие к настоящему времени данные о длительной персистенции и выделении инфекционного вируса сложно экстраполировать на популяцию в целом и обобщать по следующим причинам: эти исследования не были тщательно спланированы для изучения факторов риска персистенции и реинфекции SARS-CoV-2; во всех описанных случаях имело место атипичное течение заболевания, обычно протекающего в острой форме; SARS-CoV-2 эволюционирует медленно [42], что является дополнительной возможностью для диверсификации квазивидов SARS-CoV-2.

Однако, учитывая, что SARS-CoV-2 является пандемической инфекцией, вполне возможно влияние иммунного ответа организма-хозяина на эволюцию вируса и селекцию штаммов с измененными свойствами, вызывающих хроническую персистирующую инфекцию. Этот аспект инфекции SARS-CoV-2 требует выполнения крупномасштабных исследований, которые будут направлены на понимание механизма, лежащего в основе персистенции вируса, с целью разработки методов лечения и профилактики. Учитывая накапливающиеся данные о появлении новых вариантов SARS-CoV-2, их заразности, влиянии на эффективность вакцин и тяжесть заболевания, было бы также интересно исследовать взаимосвязь между эволюцией вируса внутри хозяина и механизмами ухода от иммунного ответа у разных групп пациентов в контексте персистенции вируса, инфекционности и реинфекции.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВИРУСА И ВОЗМОЖНОСТЬ РЕЦИДИВА ИЛИ РЕИНФЕКЦИИ

Имеются сообщения об обнаружении вируса SARS-CoV-2 в респираторных образцах у пациентов, перенесших COVID-19, после получения одного или двух отрицательных результатов ПЦР-теста [43–46]. В связи с этим возникают вопросы, связано ли это с погрешностями забора материала, ограниченной чувствительностью теста, персистенцией вируса, рецидивом или реинфекцией.

Хотя существующие данные ограничены, есть ряд исследований, в которых таких пациентов наблюдали в течение определенного времени после выписки из стационара и при этом не было выявлено заражения членов их семей, что позволило предположить выделение неактивного вируса [46]. В то же время имеются несколько сообщений о выделении у выздоровевших пациентов другого штамма вируса, что может говорить о реинфекции или мутации исходного штамма [47, 48].

Невозможно дать окончательный ответ на вопрос, насколько обнаружение положительного теста после отрицательного свидетельствует о реинфекции. Однако в одном из исследований среди 87 пациентов с повторным положительным тестом после отрицательного живой вирус или вирус, генетически отличный от исходного, был получен только в 14% случаев, а у большинства пациентов выделялся неактивный вирус [49]. Суммируя результаты проведенных исследований можно предположить, что длительное выделение вируса у большинства пациентов, скорее всего, не связано с реинфекцией. Одно из возможных объяснений этого факта — предположение о том, что вирус SARS-CoV-2 может изолироваться в организме (например, в экзосомах) и затем периодически выделяться, как это описано для вирусов ВИЧ или Эпштейна–Барр [50, 51]. Наконец, сохраняется возможность реактивации латентного вируса, как в случае с вирусами герпеса. Этот феномен был описан у пациента с COVID-19, который одновременно получал лечение по поводу острого лимфолейкоза [52].

Исходя из вышеизложенного, для разработки адекватных мероприятий по контролю пандемии COVID-19 представляется крайне важным изучение причин, по которым у ряда пациентов вирус персистирует и выделяется в течение длительного времени.

С учетом высокой вероятности персистенции вируса при Long-COVID-19 представляется вполне обоснованным использование уже за пределами острого периода препаратов прямого противовирусного действия, таких как РНК-зависимый ингибитор РНК-полимеразы фавипиравир. В выполненных в нескольких странах клинических исследованиях доказано угнетение репликации вируса COVID-19 и последовательный регресс клинической симптоматики в остром периоде. В некоторых клиниках России успешно используется повторное назначение фавипиравира при затянувшемся COVID-19 [53, 54].

Альтернативный подход может быть основан на применении в таких ситуациях иммуномодулирующих средств. В этом плане представляется перспективным использование имидазолэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин®). В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность этого препарата в отношении вирусов гриппа типа А и В, аденовируса, вируса парагриппа,

респираторно-синцитиального вируса, коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов и риновируса. Механизм действия Ингавирина® реализуется на уровне инфицированных клеток за счет активации факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Препарат повышает экспрессию рецептора интерферона- α первого типа на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, активирует синтез противовирусного эффекторного белка МхА (раннего фактора противовирусного ответа, ингибирующего внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеиновых комплексов вирусом) и фосфорилированной формы протеинкиназы R, подавляющей трансляцию вирусных белков. Помимо противовирусного действия, Ингавирин® оказывает противовоспалительный эффект, обусловленный подавлением продукции ФНО- α , ИЛ, снижением активности миелопероксидазы, и проявляет регенеративное действие. Проведенное клиническое исследование подтвердило эффективность препарата в острый период COVID-19 [55]. Исходя из механизма его действия, включающего снижение вирусной нагрузки, логично предположить целесообразность назначения Ингавирина® при Long-COVID-19. Однако требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Ввиду того что в достаточно большом числе исследований показана возможность длительной персистенции SARS-CoV-2 в организме человека, возникло предположение о возможной роли активации иммунной системы в патогенезе долгого COVID-19. В частности, опубликован обзор данных, согласно которым Т-клеточная дисфункция может способствовать развитию лонг-ковида, чья патофизиология очень сходна с аутоиммунными заболеваниями [56]. Это подтверждается результатами аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, у которых в легких и других органах были обнаружены инфильтраты с высокой концентрацией CD8+ Т-лимфоцитов, которые выступают одними из важнейших медиаторов аутоиммунных реакций [57].

Достаточно неожиданно у 15–20% пациентов с COVID-19 были выявлены нарушения функции щитовидной железы [58, 59]. Принимая во внимание тесную связь щитовидной железы и Т-клеточно-опосредованных аутоиммунных реакций, необходимо иметь в виду возможную роль патологии щитовидной железы в патогенезе лонг-ковида [58, 60].

В-лимфоциты также могут играть определенную роль в иммунопатогенезе долгого COVID-19. Так, при анализе образцов крови пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, антифосфолипидные антитела были обнаружены в 52% случаев. В дальнейшем в ходе исследования была подтверждена роль этих анти-

тел в гиперактивации нейтрофилов и более тяжелом течении заболевания [61]. В других работах у 10–50% пациентов с COVID-19 были найдены аутоантитела против интерферонов, нейтрофилов, соединительной ткани и др. [62–65]. Кроме того, уже очевидно, что при тяжелом течении COVID-19 развивается лимфопения (т.е. снижение уровня В- и Т-лимфоцитов), что приводит к избыточной воспалительной реакции [66, 67]. Это обусловлено, что именно лимфоциты, особенно Т-лимфоциты, играют важную роль в разрешении воспаления, связанного с инфекцией [68, 69]. В подтверждение этого имеются результаты метаанализа, в соответствии с которыми лимфопения и повышенное содержание провоспалительных нейтрофилов служат независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19 и летальности [70–72]. Таким образом, неразрешенная избыточная воспалительная реакция может иметь определенное значение в развитии лонг-ковида. Показано также, что при низких уровнях Т- и В-лимфоцитов создаются благоприятные условия для персистенции SARS-CoV-2, что, в свою очередь, может поддерживать активацию иммунной системы при долгом COVID-19 [73].

Кроме того, к настоящему времени описано достаточно большое число случаев мультисистемного воспалительного синдрома (MIS), развивающегося у детей и взрослых через 2–6 нед после острого периода инфекции. Интересно, что у этих пациентов в остром периоде могло быть достаточно легкое или даже бессимптомное течение заболевания, а впоследствии наблюдался рост уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка, ИЛ-6, ферритина, Д-димера), лимфопения и тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, ЖКТ [74–76]. Отсроченное развитие мультисистемного воспалительного синдрома подтверждает значимость дисрегуляции адаптивного иммунитета [77]. Таким образом, возможно, не разрешившееся воспаление может быть одним из факторов развития лонг-ковида как у взрослых, так и детей, и объясняет такие характерные его симптомы, как миалгия, артралгия, утомляемость. При этом необходимо помнить, что хроническая усталость выступает не только признаком воспаления, но и нарушений мозгового кровообращения, дисфункции вегетативной нервной системы, что также может иметь значение в патогенезе долгого ковида [78, 79].

Другой причиной длительного воспалительного процесса может быть патология ЖКТ. Известна способность SARS-CoV-2 эффективно размножаться в клетках желудка и кишечника ввиду высокой экспрессии рецепторов АПФ2, что у 10–20% пациентов приводит к гастроинтестинальной форме клинической манифестации COVID-19 [80, 81]. Важно понимать, что те же симптомы со стороны органов пищеварения (тошнота, рвота, диарея

и др.) наблюдаются у пациентов с лонг-ковидом [82]. Нарушение микробиоты ЖКТ наблюдается при новой коронавирусной инфекции в течение периода до 30 дней от начала заболевания и коррелирует с тяжестью заболевания и уровнями воспалительных маркеров [83, 84]. Учитывая тесную взаимосвязь между ЖКТ и иммунной системой, это также вносит определенный вклад в поддержание хронического воспаления [85].

Для подавления клинических проявлений хронического воспаления, существенно влияющих на качество жизни пациентов, можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол. При этом представляется приоритетным использование фиксированных комбинаций парацетамола с адrenomиметиками и антигистаминными препаратами, например парацетамол + фенилэфрин + фенирамин (Терафлю), поскольку в этом случае наблюдается синергизм действия активных компонентов и достигается возможность комплексного действия сразу на несколько симптомов (слабость, озноб, лихорадку, миалгию, артралгию, кашель, заложенность носа, ринорею, чихание) [86, 87].

Комментарии: при простуде и гриппе парацетамол можно использовать у пациентов с температурой тела ниже 37,2 °С с целью достижения обезболивающего, противовоспалительного, противоотечного эффектов (табл.) [87].

У пациентов с COVID-19, как правило, развивается эндотелиальная дисфункция в результате прямого вирусного поражения эндотелиоцитов. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению микроциркуляции и способствует формированию гипоксии в различных органах и тканях. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС) обычно отмечается усугубление симптоматики уже имеющейся хронической ишемии мозга либо возникновение когнитивных нарушений и астенического синдрома *de novo*. Пациентам с признаками когнитивных нарушений и сопутствующего астенического синдрома рекомендуется применять терапию, направленную на устранение эндотелиальной дисфункции и улучшение микроциркуляции. С этой целью целесообразно применять депротеинизированный гемодериват крови телят, который

обладает подтвержденным эндотелиопротективным действием, способствует улучшению реологии эритроцитов и увеличению количества функционирующих капилляров. Согласно последним клиническим данным, прием соответствующего препарата по 2 таблетки 3 раза/сут не менее 45 дней способствует регрессу когнитивных нарушений и сопутствующего астенического синдрома.

Показано влияние комбинированного лекарственного препарата Цитофлавин (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) на ключевые патофизиологические звенья полиорганной недостаточности при COVID-19. Обладая противовоспалительным, антиоксидантным и антигипоксантным действием, Цитофлавин оказывает положительное влияние на энергообразование в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активизирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствуя утилизации глюкозы и жирных кислот. Это позволяет сделать вывод о целесообразности его использования при реабилитации пациентов с постковидным синдромом.

По данным рандомизированного проспективного исследования ЦИТАДЕЛЬ с участием 100 пациентов (средний возраст 40,4±11,7 года, давность перенесенного COVID-19 от 30 до 90 дней с момента выздоровления), назначение препарата Цитофлавин по 2 таблетки 2 раза/сут в течение 25 дней позволило добиться выраженного регресса астенических симптомов и коррекции когнитивных нарушений. Оценка состояния проводилась по шкале оценки астении (MFI-20), краткой шкале оценки психического статуса (опросник MMSE), опроснику качества жизни (EQ-5D), шкале оценки общего состояния здоровья, Питтсбургскому опроснику качества сна (PSQI). Ретроспективно выполнялся анализ лабораторных показателей. Был выявлен дополнительный положительный эффект Цитофлавина – уменьшение выраженности тромбоцитопении. Преимущества этого лекарственного препарата заключаются в синергичных механизмах действия его активных компонентов [89].

Таблица. Рекомендованная дозировка парацетамола в препаратах линейки Терафлю в зависимости от веса и температуры пациента [87, 88]

Масса тела	Температура тела		
	≤37,2 °С	37,3–38,9 °С	≥39,0 °С
25–50 кг	Терафлю: 300,0–490,0 мг	Терафлю: 300,0–490,0 мг	Терафлю экстра: 500,0–750,0 мг
50–75 кг	Терафлю: 300,0–490,0 мг	Терафлю экстра: 500,0–750,0 мг	Терафлю макс: 750,0–1000,0 мг
Более 75 кг	Терафлю экстра: 500,0–750,0 мг	Терафлю макс: 750,0–1000,0 мг	Терафлю макс: 750,0–1000,0 мг



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cheng P.K., Wong D.A., Tong L.K. et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004; 363(9422): 1699–700. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16255-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16255-7).
2. Oh M.D., Park W.B., Choe P.G. et al. Viral load kinetics of MERS coronavirus infection. *N Engl J Med*. 2016; 375(13): 1303–5. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1511695>.
3. Zou L., Ruan F., Huang M. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020; 382(12): 1177–79. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
4. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020; 323(15): 1488–94. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
5. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
6. Zhou B., She J., Wang Y., Ma X. Duration of viral shedding of discharged patients with severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16): 2240–42. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa451>.
7. Carmo A., Pereira-Vaz J., Mota V. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 2227–31. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26103>.
8. Vibholm L.K., Nielsen S.S.F., Pahus M.H. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine*. 2021; 64: 103230. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103230>.
9. Li N., Wang X., Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon. *J Med Virol*. 2020; 92(11): 2286–87. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25952>.
10. Hirotsu Y., Maejima M., Shibusawa M. et al. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID-19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs including from seven serially followed patients. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 397–402. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.029>.
11. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T. et al. Clinical virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect*. 2021; 82(2): e1–e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>.
12. Morone G., Palomba A., Iosa M. et al. Incidence and persistence of viral shedding in COVID-19 post-acute patients with negativized pharyngeal swab: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 562. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00562>.
13. Van Doorn A.S., Meijer B., Frampton C.M.A. et al. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(8): 1276–88. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.16036>.
14. Park S.K., Lee C.W., Park D.I. et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(7): 1387–94.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.005>.
15. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5): 434–35. [https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).
16. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C.C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 591(7851): 639–44.
17. Guerrero-Latorre L., Ballesteros I., Villacres-Granda I. et al. SARS-CoV-2 in river water: Implications in low sanitation countries. *Sci Total Environ*. 2020; 743: 140832. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140832>.
18. Zheng S., Fan J., Yu F. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1443. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1443>.
19. Fang Z., Zhang Y., Hang C. et al. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect*. 2020; 81(1): 147–78. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.013>.
20. Liu Y., Yan L.-M., Wan L. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 656–57. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
21. Bullard J., Dust K., Funk D. et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10): 2663–66. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa638>.
22. van Kampen J.J.A., van de Vijver D., Fraaij P.L.A. et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*. 2021; 12(1): 267. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>.
23. Marks M., Millat-Martinez P., Ouchi D. et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: A cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(5): 629–36. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30985-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30985-3).
24. Li T.-Z., Cao Z.-H., Chen Y. et al. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding and factors associated with prolonged viral shedding in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 506–12. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26280>.
25. Xu K., Chen Y., Yuan J. et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 799–806. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa351>.
26. Wolfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581(7809): 465–69. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
27. Bullard J., Dust K., Funk D. et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10): 2663–66. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa638>.
28. Liu W.D., Chang S.-Y., Wang J.-T. et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81(2): 318–56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063>.
29. Laferl H., Kelani H., Seitz T. et al. An approach to lifting self-isolation for health care workers with prolonged shedding of SARS-CoV-2 RNA. *Infection*. 2021; 49(1): 95–101. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01530-4>.
30. Sohn Y., Jeong S.J., Chung W.S. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. *J Clin Med*. 2020; 9(9): 2924. doi: 10.3390/jcm9092924.
31. Jeong H.W., Kim S.M., Kim H.S. et al. Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(11): 1520–24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.020>.
32. Fung M., Babik J.M. COVID-19 in immunocompromised hosts: What we know so far. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(2): 340–50. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa863>.
33. Cevik M., Tate M., Lloyd O. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021; 2(1): e13–e22. [https://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5).

34. Choi B., Choudhary M.C., Regan J. et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2291–93. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2031364>.
35. Baang J.H., Smith C., Mirabelli C. et al. Prolonged severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication in an immunocompromised patient. *J Infect Dis.* 2021; 223(1): 23–27. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa666>.
36. Aydilto T., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S. et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(26): 2586–88. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2031670>.
37. Helleberg M., Niemann C.U., Moestrup K.S. et al. Persistent COVID-19 in an immunocompromised patient temporarily responsive to two courses of remdesivir therapy. *J Infect Dis.* 2020; 222(7): 1103–7. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa446>.
38. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N. et al. Case study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. *Cell.* 2020; 183(7): 1901–12.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>.
39. Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient – a case study. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(11): ofab217. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab217>.
40. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1813–26. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
41. Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient – a case study. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(11): ofab217. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab217>.
42. Rausch J.W., Capoferri A.A., Katusiime M.G. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(40): 24614–16. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.2017726117>.
43. Kang H., Wang Y., Tong Z., Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of «recovered» patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2263–65. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26114>.
44. Duggan N.M., Ludy S.M., Shannon B.C. et al. Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results through a case report. *Am J Emerg Med.* 2021; 39: 256.e1–256.e3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.079>.
45. Lafaié L., Celarier T., Goethals L. et al. Recurrence or relapse of COVID-19 in older patients: A description of three cases. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68(10): 2179–83. <https://dx.doi.org/10.1111/jgs.16728>.
46. Torres D.D.A., Ribeiro L.D.C.B., Riello A.P.D.F.L. et al. Reinfection of COVID-19 after 3 months with a distinct and more aggressive clinical presentation: Case report. *J Med Virol.* 2021; 93(4): 1857–59. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26637>.
47. Tillet R.L., Sevinsky J.R., Hartley P.D. et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: A case study. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(1): 52–58. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7).
48. Goldman J.D., Wang K., Roltgen K. et al. Reinfection with SARS-CoV-2 and failure of humoral immunity: A case report. *medRxiv.* 2020; 2020.09.22.20192443. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.09.22.20192443>. Preprint.
49. Lu J., Peng J., Xiong Q. et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine.* 2020; 59: 102960. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102960>.
50. Elrashdy F., AlJaddawi A.A., Redwan E.M., Uversky V.N. On the potential role of exosomes in the COVID-19 reinfection/reactivation opportunity. *J Biomol Struct Dyn.* 2021; 39(15): 5831–42. <https://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1790426>.
51. Urbaneli L., Buratta S., Tancini B. et al. The role of extracellular vesicles in viral infection and transmission. *Vaccines (Basel).* 2019; 7(3): 102. <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines7030102>.
52. Lancman G., Mascarenhas J., Bar-Natan M. Severe COVID-19 virus reactivation following treatment for B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2020; 13(1): 131. <https://dx.doi.org/10.1186/s13045-020-00968-1>.
53. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я. с соавт. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Ареплививр. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 3: 16–29. [Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Y. et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infectious Diseases: News, Opinion, Education.* 2020; 3: 16–29 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29>.
54. Краткий отчет о результатах клинического исследования «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИВР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ОО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19». Доступ: https://promomed.ru/upload/iblock/9d2/482de2bwschpke9cn1cmxh4f96q9dqr6/АРЕПЛИВИВР_краткий%20отчет20%КИ.pdf [дата обращения – 11.01.2022]. [Brief report on the results of the clinical trial «Open-label, randomized, multicenter comparative study of the efficacy and safety of AREPLIVIR, film-coated tablets (LLC PROMOMED RUS, Russia) in patients hospitalized with COVID-19». URL: https://promomed.ru/upload/iblock/9d2/482de2bwschpke9cn1cmxh4f96q9dqr6/АРЕПЛИВИВР_краткий%20отчет20%КИ.pdf (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
55. Малявин А.Г., Крихели Н.И., Рогова И.В. с соавт. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике. *Терапия.* 2021; 5: 22–26. [Malyavin A.G., Krikheli N.I., Rogova I.V. et al. COVID-19 therapy: the efficacy and safety of combination of Ingavirin® with standard recommended treatment in real clinical practice. *Terapiya = Therapy.* 2021; 5: 22–26 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.22-32>.
56. Karlsson A.C., Humbert M., Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID. *Sci Immunol.* 2020; 5(53): eabe8063. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abe8063>.
57. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(8): 102597. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>.
58. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S. et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 106(2): e926–e935. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa813>.
59. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(9): 739–41. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7).
60. Li Q., Wang B., Mu K. et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. *J Cell Physiol.* 2019; 234(3): 2204–16. <https://dx.doi.org/10.1002/jcp.27180>.

61. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020; 12(570): eabd3876. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>.
62. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370(6515): eabd4585. <https://dx.doi.org/10.1126/science.abd4585>.
63. Gao Z.W., Zhang H., Liu C. et al. Autoantibodies in COVID19: frequency and function. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(3): 102754. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102754>.
64. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(12): 1661–63. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>.
65. Zhou Y., Han T., Chen J. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID. *Clin Transl Sci.* 2020; 13(6): 1077–86. <https://dx.doi.org/10.1111/cts.12805>.
66. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 2020; 44(9): 1792–97. <https://dx.doi.org/10.1002/cbin.11403>.
67. Tavakolpour S., Rakhshandehroo T., Wei E.X. et al. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020; 225: 31–32. <https://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013>.
68. Cheng Y., Zhao H., Song P. et al. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019; 12(6): 878–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.017>.
69. Kong M., Zhang H., Cao X. et al. Higher level of neutrophil to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e139. <https://dx.doi.org/10.1017/S0950268820001557>.
70. Danwang C., Endomba F.T., Nkeck J.R. et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020; 8(1): 37. <https://dx.doi.org/10.1186/s40364-020-00217-0>.
71. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021; 26(3): 107–8. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>.
72. Ou M., Zhu J., Ji P. et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e175. <https://dx.doi.org/10.1017/S095026882000179X>.
73. Hu F., Zhao R., Chen J. Clinical characteristics of recovered patients with COVID-19 who retested positive for the virus. *Arch Iran Med.* 2021; 24(2):164–65. <https://dx.doi.org/10.34172/aim.2021.25>.
74. Amato M.-K., Hennessy C., Shah K., Mayer J. Multisystem inflammatory syndrome in an adult. *J Emerg Med.* 2021; 61(1): e1–e3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.02.007>.
75. Tenforde M.W., Morris S.B. Multisystem inflammatory syndrome in adults: Coming into focus. *Chest.* 2021; 159(2): 471–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.097>.
76. Toubiana J., Cohen J.F., Brice J. et al. Distinctive features of Kawasaki disease following SARS-CoV-2 infection: A controlled study in Paris, France. *J Clin Immunol.* 2021; 41(3): 526–35. <https://dx.doi.org/10.1007/s10875-020-00941-0>.
77. Roe K. An explanation of the pathogenesis of several autoimmune diseases in immuno-compromised individuals. *Scand J Immunol.* 2021; 93(3): e12994. <https://dx.doi.org/10.1111/sji.12994>.
78. Komaroff A.L., Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne).* 2021; 7: 606824. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.606824>.
79. Maksoud R., Balinas C., Holden S. et al. A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med.* 2021; 19(1): 81. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-021-02742-4>.
80. Zhang J., Garrett S., Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes Dis.* 2021; 8(4): 385–400. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2020.08.013>.
81. Abbasinia M., Hormati A., Eshagh Hossaini S.K. et al. Clinical manifestations of gastrointestinal symptoms in COVID-19 patients: An integrative review. *Gastroenterol Nurs.* 2021; 44(1): E1–E10. <https://dx.doi.org/10.1097/SGA.0000000000000584>.
82. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D., Long COVID in the Faroe Islands: A longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(11): e4058–e4063. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1792>.
83. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70(4): 698–706. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>.
84. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70(2): 276–84. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322294>.
85. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014; 157(1): 121–41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
86. Eccles R., Turner R.B., Dicipinigitis P.V. Treatment of acute cough due to the common cold: Multi-component, multi-symptom therapy is preferable to single-component, single-symptom therapy – a pro/con debate. *Lung.* 2016; 194(1): 15–20. <https://dx.doi.org/10.1007/s00408-015-9808-5>.
87. Мартынов А.И., Малявин А.Г., Журавлева М.В. с соавт. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей». *Профилактическая медицина.* 2019; 4: 144–151. [Martynov A.I., Malyavin A.G., Zhuravleva M.V. et al. Consensus of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM) expert council «Improving treatment outcomes of respiratory tract infections». *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine.* 2019; 4: 144–151 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed201922041144>.
88. Алгоритмы диагностики и лечения. Справочное руководство для врачей амбулаторной практики. Выпуск 4. Под ред. А.И. Мартынова, академика РАН. *Терапия.* 2020; S4: 48–68. [Algorithms for diagnosis and treatment. A reference guide for outpatient practitioners. Issue 4. Ed. by Martynov A.I., Academician of the Russian Academy of Sciences. *Terapiya = Therapy.* 2020; S4: 48–68 (In Russ.)].
89. Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И. с соавт. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 10: 45–51. [Putilina M.V., Teplova N.V., Bairova K.I. et al. The results of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug Cytoflavin in postcovid rehabilitation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021; 10: 45–51 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112110145>.

ПОРАЖЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРОДОЛЖАЮЩИМИСЯ СИМПТОМАМИ COVID-19 (U08.9)

Продолжающиеся симптомы COVID-19 — это симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 нед и не объясненные альтернативным диагнозом после протоколированного обследования (U08.9). Обобщенные данные основных исследований симптомов COVID-19 (длительностью >4, 8, 12 нед) отражены в *таблице 1*.

Вопросы, рекомендуемые для пациента, перенесшего острую фазу COVID-19 с персистирующими респираторными симптомами.

1. Должны ли все пациенты с персистирующими респираторными симптомами после COVID-19 проходить обследование легких, включая бодилетизмографию, измерение диффузионной способности легких и анализ газов крови?

Ответ: все пациенты с персистирующими респираторными симптомами после COVID-19 должны пройти обследование легких, включая плетизмографию, измерение диффузионной способности и анализ газов крови (*убедительная рекомендация, достигнут консенсус*).

2. Должны ли пациенты после COVID-19, у которых имеются интерстициальные изменения, после исключения активной инфекции, проходить лечение системными стероидами?

Ответ: возможно использование стероидов в качестве подхода к лечению, если, например, можно диагностировать организующую пневмонию или бронхолит и исключить острую инфекцию. Поскольку в настоящее время не опубликовано ни одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), это остается индивидуальным решением, если функция легких нарушена, и у пациента остаются симптомы.

3. Должны ли пациенты после COVID-19 с признаками легочного фиброза получать специфические антифибротические препараты?

Ответ: не ясно, должны ли пациенты после COVID-19, имеющие признаки легочного фиброза, получать конкретные антифибротические препараты. Хотя результатов РКИ, позволяющих однозначно ответить на этот вопрос, по-прежнему нет, в настоящее время проходят соответствующие исследования с нинтеданибом (NCT04619680, NCT04541680, NCT04338802) и пирфенидоном (NCT04607928, NCT04653831).

Таблица 1. Обобщенные данные основных исследований симптомов COVID-19 (>4, 8, 12 нед)

Признаки и симптомы длительного COVID-19		Частота симптомов постострой фазы COVID-19		
		4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Частота встречаемости		13,3%	4,5%	2,3%
Общие симптомы	Лихорадка	3%	3%	–
	Озноб	5%	–	–
	Усталость	45%	77%	55%
Ревматические проявления	Артралгия	15%	27%	–
	Миалгия	15%	13%	16%
Респираторные симптомы	Одышка	33%	63%	14%
	Боль в грудной клетке	20%	22%	11%
	Кашель	43%	46%	17%
	Отделение мокроты	–	8%	2%
Оториноларингологические	Ринорея	28%	15%	–
	Боль в горле	15%	9%	–
	Аносмия	56%	25%	16%
	Нарушение вкуса	50%	10%	9%
	Аносмия/нарушение вкуса	9%	23%	7%

Наиболее часто регистрируемые респираторные симптомы:

- боль в грудной клетке: дыхательный дискомфорт (ограничение вдоха, ощущение тяжести в груди);
- одышка;
- кашель;
- отделение мокроты.

Анамнез:

- наличие в анамнезе подтвержденного или вероятного случая острого COVID-19;
- характер и тяжесть предыдущих и текущих симптомов;
- время появления и продолжительность симптомов с момента начала острого COVID-19;
- наличие хронических бронхолегочных заболеваний в анамнезе.

Физикальное обследование: необходимо оценить общее состояние больного, измерить температуру тела, провести аускультацию и перкуссию легких, измерить частоту дыхательных движений (ЧДД), определить SpO₂.

Оценка одышки: при наличии у пациента одышки рекомендуется провести оценку одышки и толерантности к физической нагрузке по шкале Борга, тест с 3- или 6-минутной ходьбой (3MWT или 6MWT) либо 1-минутный тест «сесть–встать» (1STST) согласно возможностям пациента.

Шкала Борга – субъективный способ определения уровня нагрузки. Она разбита от 6 до 20 баллов (табл. 2) как ориентир по сердечному ритму: при умножении балла Борга на 10, полученное значение приблизительно соответствует частоте сер-

дечных сокращений (ЧСС) для соответствующего уровня активности. **Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT)** выполняется при 3- или 6-минутной ходьбе по внутреннему коридору в лечебном учреждении. При необходимости во время теста пациенту разрешается остановиться. До и после теста оцениваются ЧДД, SpO₂ и ЧСС. При появлении неприятных ощущений в грудной клетке и/или снижении SpO₂ до 88% тест прекращается.

1-минутный тест «сесть–встать» (1STST) проводится со стулом стандартной высоты (46 см) без подлокотников, установленным у стены. Пациент должен сидеть на стуле вертикально, колени и бедра должны быть согнуты под углом 90°, ступни поставлены на пол на ширине бедер, а руки положены на бедра и оставаться неподвижными. Пациента просят повторить вставание в вертикальном положении, а затем сесть в том же положении с индивидуальной скоростью (безопасной и удобной) как можно больше раз в течение 1 мин. Пациента необходимо проинструктировать не использовать руки в качестве опоры при вставании или сидении. Разрешается отдыхать в течение 1-минутного периода. Регистрируется количество повторов.

Модифицированная шкала Борга со шкалой от 0 до 10 баллов (табл. 3) используется для оценки одышки и утомляемости непосредственно до и после теста. Также проводится пульсоксиметрия, измерение ЧСС до и после теста с 6-минутной ходьбой либо 1-минутным тестом «сесть–встать». Уровень десатурации ≥4% считается клинически значимым для этого исследования.

Таблица 2. Шкала Борга (оценка одышки и толерантности к физической нагрузке)

Описание вашего состояния (уровня нагрузки)	Оценка по шкале Борга	Примеры (для большинства, моложе 65 лет)
Состояние покоя	6	Чтение книг, просмотр ТВ
Очень легко	От 7 до 8	Завязывание шнурков
Легко	От 9 до 10	Работы (например, складывание одежды), которые не требуют больших усилий
Умеренная нагрузка	От 11 до 12	Ходьба по продуктовому магазину или другие виды деятельности, которые требуют некоторых усилий, но недостаточно, чтобы ускорить дыхание
Трудно	От 13 до 14	Быстрая ходьба или другие виды деятельности, которые требуют умеренных усилий и ускоряют пульс и дыхание, но не приводят к отдышке
Тяжело	От 15 до 16	Велоспорт, плавание или другие виды деятельности, которые требуют энергичных усилий и заставляют сердце быстро биться и дышать очень часто
Очень тяжело	От 17 до 18	Высочайший уровень активности, который вы можете поддерживать
Максимальная нагрузка	От 19 до 20	Финишный удар в гонке или другой всплеск активности, который вы не можете поддерживать в течение долгого времени

При умножении балла Борга на 10 полученное значение приблизительно соответствует частоте сердечных сокращений для соответствующего уровня активности.

Всем пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19 рекомендуется проведение пульсоксиметрии с измерением SpO₂ для выявления признаков дыхательной недостаточности (ДН).

Комментарии: пульсоксиметрия рекомендуется в качестве простого и надежного скринингового метода, позволяющего выявлять пациентов с ДН. Необходимо проводить измерение в динамике и записывать параметры сатурации не только в покое, но и при нагрузке (ходьба по комнате).

Всем пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19 рекомендуется проведение исследования функции внешнего дыхания, бодиплетизмографии и определения диффузионной способности легких (DLCO).

Комментарии: наиболее частым функциональным нарушением респираторной системы после COVID-19 является нарушение DLco, что влияет на качество жизни пациентов, служит причиной одышки, слабости и утомляемости.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечебная стратегия при Long-COVID-инфекции отражена в таблице 4.

Респираторная поддержка: при снижении SpO₂ менее 93% рекомендовано начало оксигенотерапии

Таблица 3. Модифицированная Шкала Борга

Баллы	Выраженность одышки
10	Максимальная (нестерпимо тяжело дышать)
9	Очень, очень тяжелая (выражена очень сильно)
8	Очень тяжелая (выражена сильно)
7	
6	Тяжелая (выражена сильно, но можно терпеть)
5	Довольно тяжелая
4	
3	Умеренная (выражена, средней тяжести)
2	Легкая (беспокоит незначительно)
1	Очень легкая (едва беспокоит)
0,5	Очень, очень легкая
0	Одышка не беспокоит

при помощи маски или назальных канюль с потоком кислорода 5–10 л в минуту до достижения показателя SpO₂ >95%. Сочетание оксигенотерапии (стандартной или высокопоточной) с положением пациента лежа на животе в прон-позиции не менее 12–16 ч в сутки приводит к улучшению оксигенации.

Таблица 4. Лечебная стратегия при Long-COVID-инфекции

Изменения на высокоразрешающей компьютерной томографии	Лечебные мероприятия	Медикаментозная терапия
Организующаяся пневмония, фибринозная организующаяся пневмония	<ul style="list-style-type: none"> Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O₂-терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов* 	Преднизолон: 25 мг/кг/сут 3 нед; 20 мг/сут 1 нед; 15 мг/сут 1 нед; 10 мг/сут 1 нед; 5 мг/сут 1 нед. Всего – 7 нед
Ретикулярные изменения, утолщение междольковых перегородок, фокальный или мультифокальный синдром, матовые уплотнения, субплевральные паренхиматозные тяжи	<ul style="list-style-type: none"> Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O₂-терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов* 	Преднизолон: 25 мг/сут 2 нед; 20 мг/сут 1 нед; 15 мг/сут 1 нед; 10 мг/сут 1 нед; 5 мг/сут 1 нед. Всего – 6 нед
Признаки фиброза (грубые фиброзные тяжи с явным искажением паренхимы или без него, бронхоэктазия/ бронхиолоэктазы), «сотовая перестройка»	<ul style="list-style-type: none"> Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O₂-терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов 	Нинтеданиб 300 мг/сут или пирфенидон по схеме в течение 6 и более месяцев при сохраняющемся прогрессировании функциональных показателей (форсированной жизненной емкости легких, DLco)
«Новые» эмфизематозные или кистозные изменения в легких (пневматоцеле)	<ul style="list-style-type: none"> Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O₂-терапия (по показаниям) 	Нет рекомендаций
Фиброзоподобные, субплевральные ретикулярные изменения, без «сотовой перестройки», утолщение прилегающей плевры	<ul style="list-style-type: none"> Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O₂-терапия (по показаниям) 	N-ацетилцистеин 1800 мг/сут в течение 6–9–12 мес

Примечание: * – в зависимости от клинической ситуации по показаниям доза, кратность и продолжительность применения кортикостероидов может меняться на основе решения врачебного консилиума.

Методы немедикаментозной терапии

1. Инспираторный тренинг: дыхательные упражнения при коронавирусном поражении легких вследствие повреждения альвеол для улучшения вентиляционной способности легких, улучшения механики дыхания, работы дыхательной мускулатуры.

2. Вибрационно-перкуSSIONная терапия: метод сочетает механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку.

3. Интрапульмональная перкуSSIONная вентиляция.

4. ОсцилляТОрные PEP-тренажеры.

Комментарий: параметры использования респираторных тренажеров и устройств подробно изложены в следующих рекомендациях: *Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л. с соавт. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Клинические рекомендации РНМОТ. Приложение к журналу «Терапия», 2019; 5: 1–152; Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Губернаторова. Е.Е., Уварова О.В. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. Приложение к журналу «Терапия», 2020, №5: с. 1–48.*

5. Индивидуальные рекомендации по питанию — персонализированные:

- витамин С;
- витамин D;
- витаминно-минеральные комплексы;
- мультивитамины + омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты;

- нутритивная поддержка;
- разработка индивидуальной диеты с учетом наличия сопутствующей патологии.

Симптоматическая терапия:

- противокашлевые препараты при непродуктивном кашле (у 80% больных — кашель непродуктивный);

- мукоактивные препараты при продуктивном кашле (у 8% пациентов наблюдается кашель с продукцией мокроты; как правило, это пациенты, перенесшие тяжелый COVID-19 с присоединением внутрибольничной бактериальной инфекции);

- бронхолитические средства при наличии обструктивных изменений.

Показания к длительной кислородотерапии в домашних условиях

1. Абсолютные: SpO₂ ≤88% (задача: SpO₂ >90%; титрование потока: при нагрузке + 1 л/мин, во время сна — + 1 л/мин).

2. Относительные:

- SpO₂ 89 % (при наличии особых условий: гематокрит (Ht) >55%, эритроцитоз, легочная гипертензия, сердечная недостаточность);

- SpO₂ ≥90 % (нет показаний за исключением особых условий):

- десатурация при нагрузке;
- десатурация во время сна (титровать дозу во время сна: 8 ч — SpO₂ >90%);
- болезнь легких с тяжелым диспноэ.

Комментарий: подробные показания к назначению длительной кислородотерапии и неинвазивной вентиляции изложены в публикации: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Алгоритм кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. *Терапия. 2020; 5: 117–124.*

В зависимости от клинической ситуации по показаниям доза, кратность и продолжительность применения кортикостероидов может меняться на основе решения врачебного консилиума.

По назначению антикоагулянтов, как парентеральных, так и пероральных, в постковидный период доказательной базы в настоящее время недостаточно. Однако в случае сохранения повышенных показателей D-димера, массивных изменений на компьютерной томографии, дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии, целесообразно продолжить применение антикоагулянтов — низкомолекулярных гепаринов (подкожно), пероральных антикоагулянтов (апиксабана, ривароксабана) в профилактических дозах.

Кашель у пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19, как правило, непродуктивный. Для его купирования целесообразно назначение противокашлевых препаратов — бутамирата, леводропропизина.

Бутамирата цитрат (Синекод), являясь ненаркотическим противокашлевым препаратом центрального действия, избирательно действует на кашлевой центр, не подавляя дыхательный центр. Он не вызывает привыкания, может использоваться длительно без потери эффективности, разрешен к приему у пациентов с гипергликемией, не имеет межлекарственных взаимодействий.

Если у больного есть жалобы на продуктивный кашель (что, как правило, наблюдается у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19 с присоединением нозокомиальной бактериальной инфекции), рекомендовано использование мукоактивных препаратов — амброксола, карбоцистеина, N-ацетилцистеина, эрдостеина. N-ацетилцистеин характеризуется комплексным действием — муколитическим, антиоксидантным и противовоспалительным. При необходимости назначения N-ацетилцистеина с антибиотиками, следует соблюдать интервал между назначениями препаратов не менее 2 ч.

Возможно также применение мукоактивных лекарственных средств комплексного действия на основе экстрактов лекарственных растений. Наиболее изученным препаратом такого рода является Бронхипрет, содержащий экстракты тимьяна, листьев плюща и корня первоцвета. Препарат обладает отхаркивающим, муколитическим, противовоспалительным, антибактериальным и противовирусным действием.

В условиях гипоксии определенную положительную роль могут сыграть препараты метаболического антиоксидантного действия. Полидигидроксибензентиосульфат натрия (Гипоксен®) — антигипоксантное и антиоксидантное средство. Препарат облегчает проникновение кислорода в клетки вследствие снижения сродства гемоглобина к O₂ и восстанавливает нарушенные процессы образования энергии (АТФ) в митохондриях. Путем шунтирования 1-го и 2-го комплексов дыхательной цепи в митохондриях он поддерживает и повышает уровень тканевого дыхания и аэробных процессов, нивелирует негативные последствия гипоксии, способствует быстрому окислению накопленных восстановительных эквивалентов НАДФН2 и оптимизирует работу митохондрий, а также ингибирует свободно-радикальные процессы.

Включение препарата Гипоксен в терапию пациентов с пневмониями сокращает сроки выздоровления, ускоряет нормализацию показателей периферической крови, укорачивает продолжительность выявления влажных хрипов и одышки. Положительный эффект отмечен и у больных с острыми бронхитами, бронхиальной астмой, саркоидозом. Гипоксен повышает эффективность терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среднетяжелого и тяжелого течения. На фоне добавления Гипоксена к терапии установлена:

- положительная динамика в снижении выраженности десатурации (по пульсоксиметрии);
- положительная динамика к 6 мес терапии по индексу транзиторной одышки;
- положительная динамика, проявляющаяся в уменьшении выраженности одышки после выполнения нагрузки (по шкале Борга);
- увеличилась толерантность к физической нагрузке по 6-минутному шаговому тесту;
- положительная динамика в ответ на физическую нагрузку по кардиореспираторному тесту;
- улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (по Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия).

Этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) — антиоксидантное средство, которое активирует супероксиддисмутазу и каталазу, ингибирует свободно-радикальные процессы, редуцирует оксидантный стресс, оказывает мембранопротекторное, антигипоксическое (повышает напряжение и уровень кислорода, восстанавливая активность синтеза макроэргического метаболита 2,3-дифосфоглицерата и увеличивая диссоциацию оксигемоглобина), антиишемическое (улучшает кровоток в зоне ишемии, ограничивает зону ишемического повреждения, уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию) действие, улучшает

метаболизм (повышает уровень АТФ) в головном мозге, сердце и других органах, повышает устойчивость организма к стрессу, имеет ноотропное действие.

Благодаря антиоксидантному, антиишемическому и антигипоксическому действию, Этоксидол увеличивает метаболизм, уменьшает ишемические, гипоксические неврологические и сердечно-сосудистые нарушения, в том числе у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Назначение Этоксидола при COVID-19 основано на блокаде образования метаболитов окислительного стресса, нейтрализации активных форм кислорода и повышении концентрации (нормализации) 2,3-дифосфолипидов: он нормализует насыщенность крови кислородом, тем самым улучшает оксигенацию. Дополнительно препарат увеличивает концентрацию фолликулина, способствуя ограничению воспалительного процесса в легких, снижая концентрацию и активность активина-А путем его связывания с фолликулином и уменьшая концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) и развитие «цитокинного шторма» и воспаления.

Препарат Цитофлавин (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) за счет комплексного воздействия на метаболизм клетки усиливает интенсивность аэробного гликолиза, увеличивает устойчивость мембран клеток к ишемии. Обладая антиоксидантным и антигипоксическим действием, препарат оказывает положительное влияние на энергообразование в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствуя утилизации глюкозы и жирных кислот, что позволяет сделать вывод о целесообразности его использования при реабилитации пациентов с постковидным синдромом.

Цитофлавин может влиять на ключевое патофизиологическое звено полиорганной недостаточности при новой коронавирусной инфекции за счет того, что усиливает тканевое дыхание и восстанавливает митохондриальное звено энергетического обмена клетки.

Проведен анализ клинической практики применения лекарственных препаратов на основе сукцинатов у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Применение Цитофлавина позволяло положительно воздействовать на обратимые функциональные изменения ЦНС, что давало возможность активизировать пациента, повышало успех прекращения респираторной поддержки, ранней реабилитации и ускорило выздоровление.

Для стимуляции мукозального иммунитета реко-

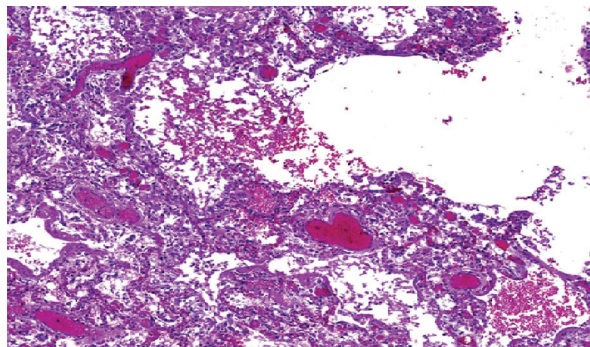
мендуется применение препарата ОМ-85 (Бронхо-Мунал). Помимо активации противоинфекционной защиты, он стимулирует Treg-зависимые противовоспалительные механизмы. Применение ОМ-85 в комплексном лечении респираторной инфекции направлено на снижение риска вторичной бактериальной инфекции и потребности в антибиотиках. Также препарат используется с целью неспецифической профилактики респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний дыхательных путей, индуцированных вирусами и бактериями. При COVID-19 ОМ-85 следует рекомендовать как средство профилактики рецидивирующих респираторных и вторичных бактериальных инфекций.

Особую проблему при Long-COVID-19 может представлять относительно редкое формирование в продуктивную фазу воспаления тонкостенных легочных кист вследствие ремоделирования ткани легких (рис. 1, 2). Как правило, они не требуют специального вмешательства, поскольку имеют тенденцию обратного развития и практически никогда не нагнаиваются.

Тем не менее при субплевральном расположении кист нередко развиваются пневмоторакс и пневмомедиастинум. Лечебная тактика в этом случае сводится к дренированию плевральной полости с целью формирования открытого пневмоторакса и спонтанного закрытия дефекта легочной ткани. В ряде случаев необходима активная аспирация из дренажа. Радикальное хирургическое вмешательство (торакоскопия, плевродез или диссекция кист) крайне ограничено и показано только при множественных рецидивах пневмоторакса и неэффективности консервативной терапии.

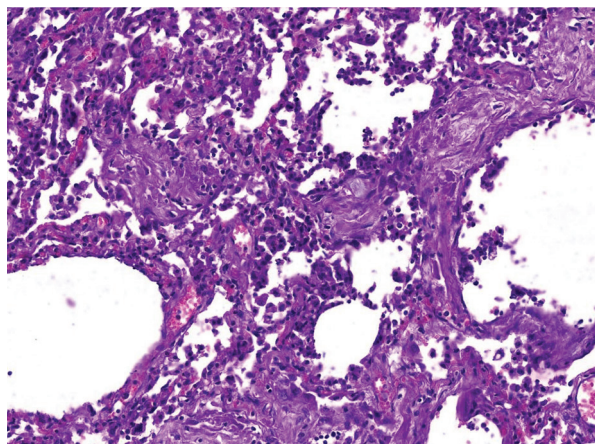
Пациентам с признаками функционального дефицита легких, в особенности при персистирующих респираторных симптомах и/или

Рис. 1. Формирование кисты легкого в экссудативную фазу диффузного альвеолярного повреждения



Комментарий: некроз межальвеолярных перегородок с образованием полости неправильной формы, содержащий тканевой детрит и эритроциты. Стенки полости представлены сохранившимися межальвеолярными перегородками с очагами фибриноидного некроза, слабой лимфоидной инфильтрацией, гиалиновыми мембранами. Полнокровие и тромбы сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$ (предоставлено О.В. Зайратьяным).

Рис. 2. Формирование кист легкого в пролиферативную фазу диффузного альвеолярного повреждения



Комментарий: две полости округлой формы, одна из которых содержит немного пристеночного тканевого детрита с лейкоцитами и макрофагами. Стенки полостей представлены местами склерозированными, местами с очагами фибриноидного некроза межальвеолярными перегородками со слабой лимфоидной инфильтрацией и полнокровными сосудами микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином, × 250 (предоставлено О.В. Зайратьянцем).

выраженных остаточных изменениях в легочной ткани, для улучшения показателей функции внешнего дыхания, физического состояния пациентов и клинической картины, в том числе для снижения выраженности легочной одышки, повышения уровня сатурации и толерантности

к физической нагрузке, разрешения остаточных изменений в легких, рекомендуется назначение препарата Лонгидаза® (бонгивалуронидаза азокси-мер) внутримышечно курсом 15 инъекций 1 раз в 5 дней. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, возможен общий курс до 25 введений: после первых 15 инъекций 1 раз в 5 дней следующие 10 инъекций проводятся в режиме 1 раз в 10 дней.

Лонгидаза® вызывает гидролиз гиалуроновой кислоты, снижая ее избыточное количество, затрудняющее газообмен, и оказывает антифиброзное действие. Препарат безопасен и хорошо переносится пациентами, что доказано в клинических исследованиях и в период пострегистрационного использования. Эффективность применения препарата у пациентов, перенесших COVID-19, показана в многоцентровом открытом проспективном исследовании DISSOLVE.

Для купирования выраженных симптомов заложенности носа или ринореи целесообразно применение назальных деконгестантов короткими курсами до 7 дней. Монопрепараты ксилометазолина и/или оксиметазолина (Отривин) позволяют уменьшить отек слизистой оболочки полости носа и восстановить проходимость воздушных путей в короткие сроки. Для устранения ринореи эффективна комбинация деконгестанта ксилометазолина с секретолитиком ипратропия бромидом (Отривин Комплекс).

30



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daugherty S.E., Guo Y., Heath K. et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 373: n1098. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1098>.
2. Materazzi F., Capano R., D'Urso B., Visco A. Note terapeutiche sul butamirato citrato. *Gazz med rial*. 1984; 143(4): 229–32.
3. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27(4): 601–15. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
4. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010; 15(3): 543–50. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x>.
5. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. et al.; Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary Long COVID. *Respiration*. 2021; 100(8): 826–41. <https://dx.doi.org/10.1159/000517255>.
6. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021; 27(4): 328–37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>.
7. Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>.
8. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Алгоритм кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. *Терапия*. 2020; 5: 117–124. [Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. Algorithm of oxygene therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 patients. *Terapiya = Therapy*. 2020; 5: 117–124 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.117-124>.
9. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020; 2: 78–86. [Zaitsev A.A. Cough: problems and solutions. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2020; 2: 78–86 [In Russ.]].
10. Зайцев А.А. Письмо в редакцию. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 2: 84–86. [Zaitsev A.A. Letter to editors. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 2: 84–86 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.84-86>.
11. Игнатев В.А., Петрова И.В., Цветкова Л.Н. Опыт применения Гипоксена (Олифена) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения. *Terra medica*. 2010; 3: 19–24. [Ignatiev V.A., Petrova I.V., Tsvetkova L.N. Experience in the use of Hypoxen (Olifen) in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease of moderate and severe course. *Terra medica*. 2010; 3: 19–24 [In Russ.]].
12. Измаил Х., Виллер Г., Штайндаль Х. Бронхипрет и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. *Фарматека*. 2005; 19: 86–90. [Ismail H., Willer G., Steindal H. Bronchipret and synthetic mucolytics in acute bronchitis: a comparative cohort study. *Farmateka*. 2005; 19: 86–90 [In Russ.]].

13. Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г. с соавт. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *PMЖ*. 2020; 4: 244–247. [Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G. et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2020; 4: 244–247 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>.
14. Кукес И.В., Салмаси Ж.М., Терновой К.С. с соавт. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. *Медицинский совет*. 2021; 12: 72–88. [Kukes I.V., Salmasi J.M., Ternovoy K.S. et al. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; 12: 72–88 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.
15. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую корона-вирусную инфекцию. *Пульмонология*. 2021; 5: 653–662. [Leshchenko I.V., Glushkova T.V. Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2021; 5: 653–662 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662>.
16. Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л. с соавт. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. *Методические рекомендации. Терапия*. 2020; S5: 1–48. [Malyavin A.G., Adasheva T.V., Babak S.L. et al. Medical rehabilitation of COVID-19-survived patients. *Methodological recommendations. Terapiya = Therapy*. 2020; S5: 1–48 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48>.
17. Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л. с соавт. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. *Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия*. 2019; S5: 1–152. [Malyavin A.G., Adasheva T.V., Babak S.L. et al. Physiotherapy and oxygen therapy of patients with respiratory disorders and impaired mucociliary clearance. *RSMSIM clinical guidelines. Terapiya = Therapy*. 2019; S5: 1–152 (In Russ.)].
18. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. с соавт. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 5: 580–586. [Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V. et al. Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2021; 5: 580–586 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>.
19. Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И. с соавт. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 10: 45–51. [Putilina M.V., Teplova N.V., Bairova K.I. et al. The results of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug Cytoflavin in postcovid rehabilitation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 10: 45–51 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112110145>.
20. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В. с соавт. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 3: 78–98. [Orlov Yu.P., Govorova N.V., Korpacheva O.V. et al. ON The possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *Obshchaya reanimatologiya = General Resuscitation*. 2021; 3: 78–98 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98>.
21. Шаповалов К.Г., Цыденпиллов Г.А., Лукьянов С.А. с соавт. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 10: 40–43. [Sharovalov K.G., Tsydenpilov G.A., Lukianov S.A. et al. Prospects for the use of succinates in treating severe course of new coronavirus infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2020; 10: 40–43 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>.
22. Острый риносинусит. *Клинические рекомендации. Российское общество ринологов. Под редакцией А.С. Лопатина, В.В. Шиленковой. Пересмотр 2021 г.* Доступ: <http://rhinology.ru/2021/09/15/obnovlennye-klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-ostryj-rinosinusit> (дата обращения – 11.01.2022). [Acute rhinosinusitis. Clinical guidelines. Russian Society of Rhinologists. Ed. by Lopatin A.S., Shilenkova V.V. Revision 2021. URL: <http://rhinology.ru/2021/09/15/obnovlennye-klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-ostryj-rinosinusit> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
23. Eccles R., Eriksson M., Garreffa S., Chen S.C. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol*. 2008; 22(5): 491–96. <https://dx.doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3202>.
24. Reinecke V.S., Tschaikein M. [Investigation of the effect of oxymetazoline on the duration of rhinitis. Results of a placebo-controlled double-blind study in patients with acute rhinitis]. *MMW Fortschr Med*. 2005; 147 Suppl 3: 113–18. [Article in German].
25. Eccles R., Pedersen A., Regberg D. et al. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am J Rhinol*. 2007; 21(1): 40–45. <https://dx.doi.org/10.2500/ajr.2007.21.2902>.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ – ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В течение последнего года накапливаются данные наблюдательных исследований, свидетельствующие о высокой частоте кардиореспираторных симптомов и увеличении риска развития и декомпенсации сердечно-сосудистой патологии у пациентов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции.

Так, в наблюдательном ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании, было проанализировано состояние здоровья почти 48 тыс. человек, которые были госпитализированы по поводу COVID-19. Оценка проводилась в течение 140 дней после выписки из стационара в сравнении с контрольной группой (пациентами, госпитализированными в этот же период по другим причинам), сопоставимой с основной по демографическим и клиническим характеристикам. За время наблюдения в группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, 29,4% были госпитализированы снова, а 12,3% умерли. Риск повторной госпитализации и смерти в течение года после COVID-19 был соответственно в 3,5 и 7,7 раз выше, чем в контрольной группе.

Согласно подсчетам, на 1000 человек, выписанных из больницы после COVID-19, в течение года диагностируется 66 новых случаев тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, в сравнении с контрольной группой, в 3 раза чаще развиваются новые случаи MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, аритмия) [1].

В недавно опубликованном в журнале The Lancet исследовании на основе регистра Швеции показано увеличение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) через 1–4 нед после COVID-19. Инциденты ИМ и НМК были изучены в когорте пациентов (86 742 человека) в сравнении с контрольной группой, сопоставимой по полу, возрасту, социально-экономическим факторам и клиническому статусу. При проведении когортного анализа показано увеличение более чем в 3 раза риска развития НМК и ИМ через 2 нед после COVID-19 относительно контрольной группы: ИМ – в 3,41 (1,58–7,36), НМК – в 3,63 (1,69–7,80) раза. На основании этого было сделано заключение, что COVID-19 служит независимым фактором риска развития ИМ и инсульта, а острые сердечно-сосудистые

осложнения могут представлять собой существенное клиническое проявление COVID-19, чьи долгосрочные последствия могут стать проблемой в будущем [2].

Многочисленные наблюдательные исследования выявили высокую частоту кардиореспираторных симптомов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. Например, в китайском исследовании было показано, что через 6 мес после перенесенного COVID-19 5–29% пациентов сообщали о боли в грудной клетке, одышке или сердцебиениях [3].

В обзоре Garg M. et al. (2021) был продемонстрирован значительный разброс частоты встречаемости различных кардиореспираторных жалоб в отдаленном периоде после перенесенной инфекции (3–4 нед и более): одышка встречается у 7,7–89,5% пациентов, боль в грудной клетке – у 13,1–73,1% респондентов, а сердцебиения – в 11,2–54,9% случаев [4].

Кардиореспираторные жалобы, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут развиваться как у пациентов после перенесенного тяжелого и среднетяжелого COVID-19, так и у малосимптомных и бессимптомных лиц. Пациенты с манифестирующей кардиоваскулярной патологией в остром периоде коронавирусной инфекции, как правило, находятся под наблюдением, и в этой ситуации быстрее происходит корректировка терапевтических стратегий. Пациенты с дебютом кардиореспираторной симптоматики после COVID-19 требуют особого внимания и своевременной оценки для исключения/подтверждения сердечно-сосудистых осложнений.

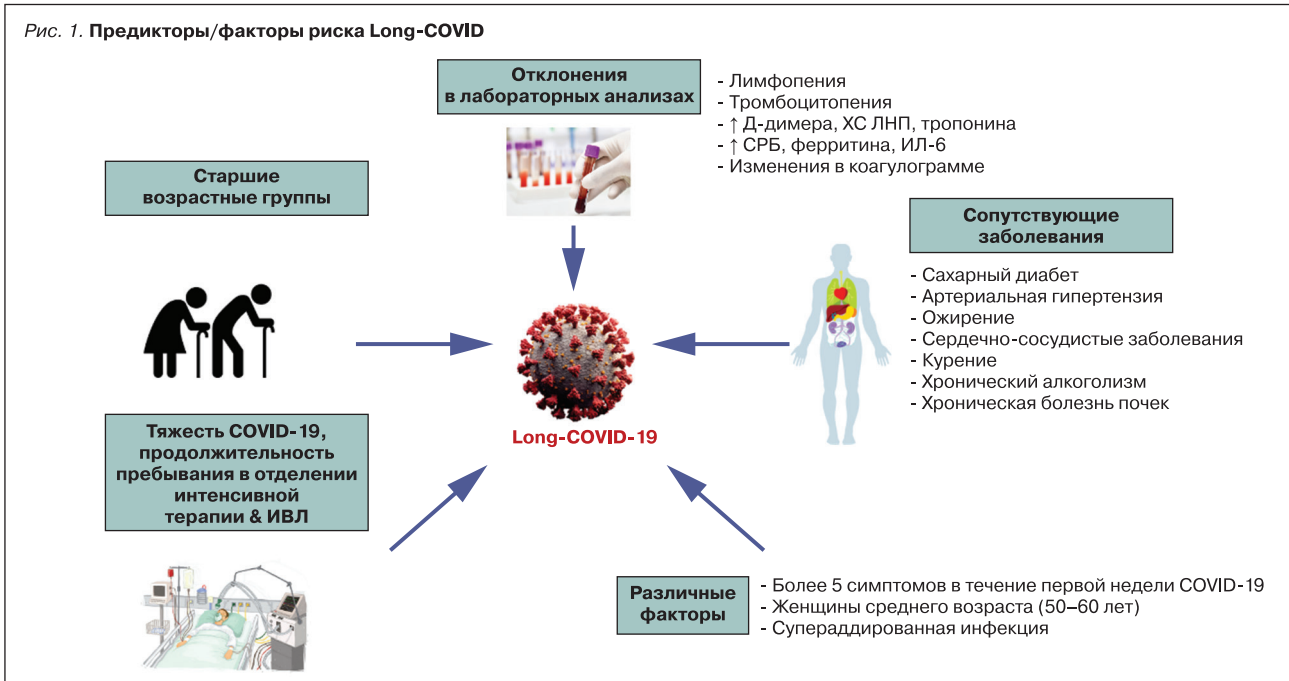
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДОЛГОСРОЧНЫХ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19

Среди предикторов лонг-ковида традиционно обсуждаются следующие: возраст пациентов, тяжесть течения заболевания в острой фазе, степень отклонения лабораторных показателей, коморбидный фон и др. (рис. 1) [4].

COVID-19-ассоциированные сердечно-сосудистые осложнения в остром периоде предопределяют и долгосрочные сердечно-сосудистые расстройства, представленные на рисунке 2 [5].

Обсуждаются следующие патофизиологические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19:

- дисрегуляция иммунной системы (хроническое воспаление, аутоиммунные реакции);



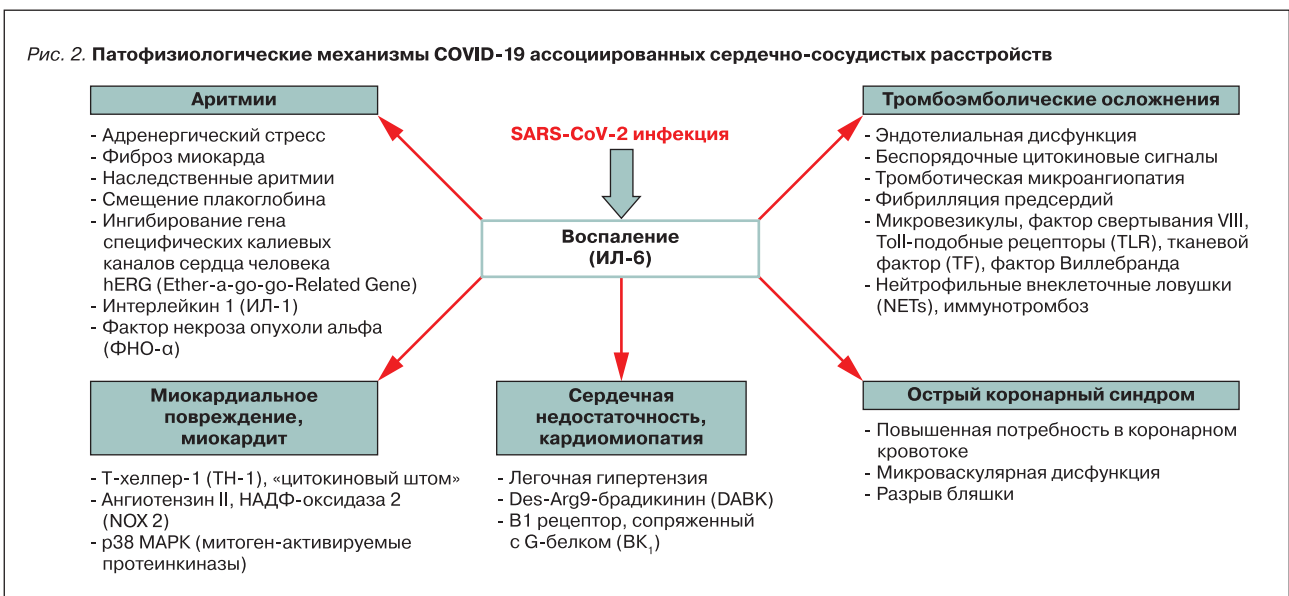
- дисрегуляция РААС;
- сосудистое повреждение, эндотелиопатия;
- гиперкоагуляция с тромбообразованием в микрососудах.

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

Специфический цитокиновый профиль этого заболевания включает индукцию выработки интерферона, ИЛ-2 и ИЛ-7, стимуляцию активности гранулоцитов и продукцию ФНО, что приводит к неконтролируемому внутрисосудистому гипервоспалению с нарушением ангиогенеза и гиперкоагуляции. COVID-19 может быть триггером развития вторичных заболеваний, ассоции-

рованных с иммуносупрессией и присутствием вируса, а также аутоиммунными реакциями [6]. Описаны иммунные паттерны, связанные с прогрессированием и тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19 [7].

Лонг-ковид может отличаться по характеру иммунной активации или по генерации аутоантител. Нарушение регуляции иммунного ответа также влияет на физиологические функции эндотелия сосудов (развитие эндотелиита) и лежит в основе многих осложнений при COVID-19, главным образом тромбоэмболического характера. Соответственно сохранение эндотелиальных воспалительных механизмов может способствовать появлению хронических симптомов [8–9].



РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И COVID-19

Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции связан с экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в клетках сердечно-сосудистой системы, особенно в сосудистом эндотелии. АПФ2 жизненно важен для сердечно-сосудистой и иммунной систем с точки зрения поддержания гомеостаза. Предполагается, что ключевые механизмы развития кардиоваскулярных осложнений и недавно описанного длительного COVID связаны с прямыми последствиями взаимодействия вирусного S-белка с АПФ2, с понижением активности АПФ2 (downregulation) и развивающимся в результате этого повреждением иммунной и сердечно-сосудистой систем. АПФ2 принадлежит ключевая роль в регуляции метаболизма ангиотензина II (АП) и брадикинина. Снижение активности АПФ2 (downregulation) ассоциировано с развитием цитокинового и брадикининового шторма. Подавление эффектов АПФ2 приводит к увеличению уровня АП с развитием системной вазоконстрикции, воспаления и фиброза. Значение дисрегуляции РААС и кинин-калликреиновой системы (ККС) в развитии сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции не вызывает сомнений [10].

ЭНДОТЕЛИОПАТИЯ С ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЕЙ

Не вызывает сомнений роль сосудистого повреждения и гиперкоагуляции в патогенезе острой инфекции SARS-CoV-2. При этом для обозначения этого патологического состояния используются различные термины: микротромбоваскулит, эндотелиит, дисфункция эндотелия с микротромбозом и т.д. Однако остается не до конца ясным значение этих нарушений в патогенезе синдрома длительного COVID-19.

Большой интерес представляет исследование, опубликованное в Journal of Thrombosis and Haemostasis, которое показывает роль длительно существующей дисфункции эндотелия с активацией эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции при Long-COVID-19. В ходе него было обследовано 50 пациентов в среднем через 68 дней после выписки из стационара или после регресса симптомов SARS-CoV-2. Показано статистически значимое увеличение показателей теста генерации тромбина (эндогенного тромбинового потенциала, максимального количества тромбина) в сравнении с контрольной группой. Также выявлено увеличение плазменного уровня фактора VIII и фактора Виллебранда (синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах, стабилизирует циркулирующий фактор VIII, служит маркером дисфункции эндотелия) и растворимого тромбомодулина в группе реконвалесцентов COVID-19.

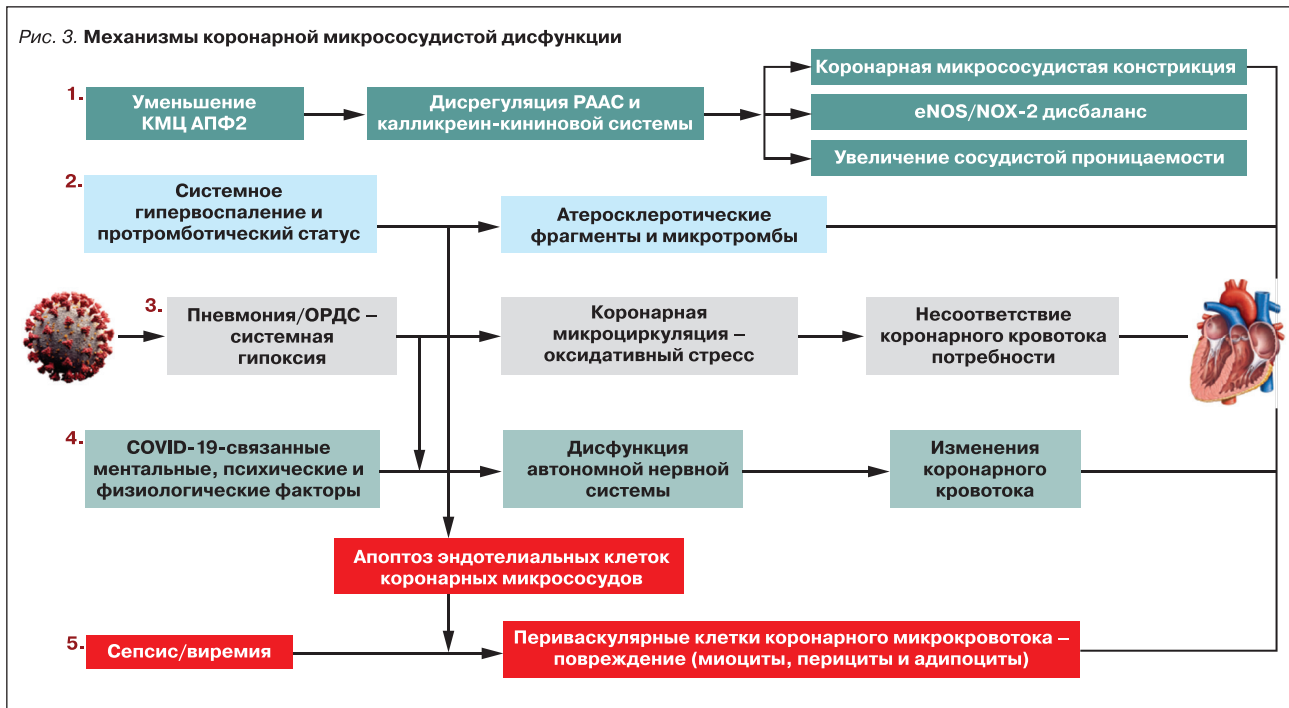
Также в этом исследовании впервые продемонстрировано, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 нед после острой инфекции SARS-CoV-2. Эти результаты представляют интерес с учетом той решающей роли, которую играет эндотелиопатия в патогенезе острого COVID-19. При этом потребуются дальнейшие клинические испытания с достаточной мощностью, чтобы определить, играют ли эта устойчивая активация эндотелиальных клеток и гиперкоагуляция роль в стратификации пациентов с повышенным риском тромботических событий после разрешения острой инфекции SARS-CoV-2. Это позволит оценить выгоду от тромбопрофилактики после выписки для снижения риска *синдрома длительного COVID-19* [11].

Повреждение сердечно-сосудистой системы осуществляется посредством различных механизмов, которые могут быть причиной манифестации сердечно-сосудистой патологии в отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции. **Механизмы миокардиального повреждения включают** вирусный миокардит, повреждение кардиомиоцитов на фоне гипертрофического синдрома и цитокинового шторма; ИМ 1 и 2 типа (Т1ИМ и Т2ИМ); микрососудистую дисфункцию на фоне эндотелиопатии, микротромбоза; тромботические события (тромбоэмболия легочной артерии с формированием острого и хронического легочного сердца) [12].

Подъем уровня тропонина отмечается примерно у 20–30% госпитализированных пациентов и сильно коррелирует со смертностью, увеличивая риск смерти в 2–5 раз в зависимости от степени повышения [13–14]. По мере изучения сердечно-сосудистых расстройств при COVID-19 было показано, что миокардиальное повреждение в основном проявляется Т2ИМ в условиях повышенной потребности в кислороде из-за системного воспаления [15–16]. Острый коронарный синдром (ОКС) и миокардит как варианты повреждения миокарда встречаются реже.

Обсуждаются следующие механизмы коронарной микрососудистой дисфункции при COVID-19, которые продолжают играть важную роль в прогрессировании и дебюте симптомов в отдаленном периоде после перенесенной инфекции: дисрегуляция РААС и ККС; системное гипервоспаление и протромботический статус; пневмония/острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с системной гипоксией; эндотелиопатия (рис. 3) [17].

Исходя из данных аутопсии, миокардит при остром COVID-19 был относительно редким осложнением (менее 4,5%) и в большинстве случаев имел лимфоцитарный характер. Вирусные включения встречаются редко, что подтверждает воспалительный, а не вирусный характер повреждения [18, 19]. Однако необходимо отметить, что крупных иссле-



дований с эндомикардиальной биопсией не проводилось. Не диагностированное в период острой инфекции миокардиальное повреждение в отдаленном периоде приводит к формированию сердечной недостаточности и дебюту аритмий.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО COVID-19 – СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РАССТРОЙСТВА

Манифестация после перенесенной коронавирусной инфекции

Кардиальные симптомы, такие как сердцебиение, боль и дискомфорт в грудной клетке (стеснение в груди), плохая переносимость физической нагрузки, головокружение, высокая ЧСС в состоянии покоя, могут стать клинической дилеммой. Эти симптомы проявляются как у госпитализированных пациентов, так и после легких форм заболевания. Нет четкой связи сердечно-сосудистых симптомов при Long-COVID-19 с ранее существовавшей кардиоваскулярной патологией. Клиницисты должны четко дифференцировать две клинические ситуации – кардиореспираторные симптомы как неспецифическое проявление синдрома длительного COVID-19 или манифестацию патологии сердечно-сосудистой системы [12].

Спектр патологии сердечно-сосудистой системы после перенесенной коронавирусной инфекции достаточно широк: сердечная недостаточность, аритмии, внезапная сердечная смерть, коронарная болезнь сердца, коронарная микрососудистая дисфункция с коронарной недостаточностью, формирование аневризм коронарных артерий и аорты, гипертония, лабильная ЧСС и реакция артериаль-

ного давления (АД) на физическую активность, ускорение процессов атерогенеза, венозный и артериальный тромбоэмболизм и т.д.

Миокардит, перикардит

Пристальное внимание клиницистов к диагностике миокардита после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 было связано с публикацией нескольких исследований в середине 2020 г., которые выявили тревожно высокую распространенность изменений при визуализации миокарда и наводили на мысль о высокой частоте повреждения миокарда и воспаления [20–23].

В последующих исследованиях с анализом контрольных групп, применением методики взвешивания, использованием метода слепой оценки магнитно-резонансной томографии (МРТ) несколькими независимыми радиологами и применением валидированных критериев диагностики был сделан вывод, что высокая частота миокардита после перенесенного COVID-19 была переоценена [24].

Результаты более поздних и более масштабных исследований предполагают, что миокардит встречается относительно редко и вряд ли будет частой причиной развития симптоматики Long-COVID-19, особенно в случаях бессимптомного или легкого течения COVID-19 в остром периоде. Кроме того, отек миокарда, который относительно часто встречается у пациентов, выздоровевших после тяжелой формы COVID-19, по-видимому, имеет ограниченные клинические последствия, особенно при отсутствии других клинических признаков, таких как систолическая дисфункция, повышение уровня сердечных биомаркеров или аномалии электрокардиограммы (ЭКГ).

Необходимы дальнейшие исследования для разработки протоколов скрининга миокардита у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, пошаговый подход к диагностике, основанный на симптомах и экономически эффективных методах кардиодиагностики [12].

Существует крайне мало работ, посвященных анализу случаев перикардита и/или перикардиального выпота после перенесенной коронавирусной инфекции. Перикардит присутствовал всего у 0,3% спортсменов, которые систематически наблюдались после COVID-19 в одном исследовании [25], в другой работе признаки перикардита были обнаружены у 1 из 59 спортсменов, перенесших COVID-19 [26]. Puntmann V.O. et al. сообщили, что у 20% пациентов был перикардиальный выпот >1 см на МРТ против 7% в контрольной группе [22]. В двух исследованиях — Kotecha T. et al. и Moulson N. et al. — сообщалось о 5% случаев перикардиального выпота, в основном небольшого размера [27, 28]. В целом похоже, что небольшие перикардиальные выпоты могут быть относительно распространены у пациентов после COVID-19, но перикардит, особенно с симптомами, встречается реже.

Демаскированная коронарная болезнь сердца

По данным различных исследований, до 20–30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, демонстрируют повышение уровня тропонина, чаще всего в результате Т2ИМ [13, 14]. Т2ИМ не следует игнорировать после разрешения острого COVID-19. В исследовании, выполненном до пандемии коронавирусной инфекции, среди 2122 пациентов с повышением тропонина во время госпитализации 5-летняя смертность от всех причин составила 62,5% у лиц с Т2ИМ по сравнению с 36,7% у людей с Т1ИМ [29]. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, повышение тропонина было связано большей (в 3–6 раз) вероятностью истории коронарной болезни сердца [30–32].

Пациенты после перенесенного COVID-19 имеют в 3 раза более высокую вероятность серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистых событий в течение 5 мес после выписки, по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту, полу и фактором риска [1].

Из всего вышесказанного следует сделать вывод: пациенты, имеющие во время острого периода COVID-19 повышение тропонина, а также лица с факторами сердечно-сосудистого риска могут потребовать более тщательного мониторинга и диагностического поиска при развитии кардиореспираторной симптоматики в отдаленном постковидном периоде для выявления лиц с субклинической ишемической болезнью сердца (ИБС) и своевременного назначения терапии.

Аритмии

Изучению аритмических событий у пациентов, госпитализированных с COVID-19, посвящено

достаточное количество работ. Показано увеличение риска развития различных аритмий, среди которых доминирующими являются следующие: фибрилляция предсердий (ФП), суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, брадиаритмии. Обсуждаются механизмы аритмогенеза в острый период инфекции: миокардиальное повреждение (некроз, апоптоз, воспалительный процесс, ишемия и т.д.), ионный дисбаланс, активация симпатической нервной системы, гипоксемия [33, 34].

Связь между перенесенной инфекцией и аритмиями в постковидный период у госпитализированных и не госпитализированных больных практически не исследовалась. Лишь в одном исследовании ретроспективный анализ электронных медицинских карт показал увеличение в 1,7 раз аритмических событий в группе не госпитализированных пациентов в сравнении с контрольной группой. Однако есть сомнения относительно того, с чем связаны обнаруженные изменения — с истинным увеличением событий или более тщательным проведением обследования в группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [35].

В целом с точки зрения здравого смысла и общеклинических диагностических алгоритмов представляется целесообразным проведение диагностического поиска дебюта аритмий или рецидива аритмии, диагностированной в остром периоде, в отдаленном периоде при наличии жалоб пациента на сердцебиения, прекардиальный дискомфорт, одышку.

Тромбоэмболические последствия

Известно, что острая инфекция SARS-CoV-2, особенно в ее тяжелой форме, связана с повышенным риском венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) [36]. Долгосрочный риск ВТЭ изучен в меньшей степени. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании 163 пациентов, из которых 42 (26%) нуждались в поступлении в отделение интенсивной терапии, кумулятивная частота ВТЭ в течение 30 дней после выписки составила 0,6% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,2–4,6%). Совокупная частота всех тромбозов (включая тромбоэмболию легочной артерии, тромб левого желудочка, окклюзию центральной артерии сетчатки, тромбоз артериовенозного шунта для диализа и ишемический инсульт) составила 2,5% (95% ДИ: 0,8–7,6%), а 30-дневные кумулятивные показатели больших и небольших кровотечений составили 0,7 и 2,9% соответственно [37]. Эти показатели сопоставимы с постгоспитальными показателями ВТЭ и частоты кровотечений (0,3–2,5 и 0,7–2,0% соответственно), которые наблюдались у пациентов с сопоставимыми формами острых заболеваний, не связанных с COVID-19 [38, 39].

В другом исследовании, проведенном на 102 пациентах (Engelen M.M. et al.), сообщается о

низкой частоте ВТЭ (<1%) в среднем через 44 дня после госпитализации из-за COVID-19 [40].

Однако отсутствие больших тромбоемболических событий после перенесенной коронавирусной инфекции не исключает текущий процесс на уровне эндотелия и микрососудистого русла с эндотелиопатией, микротромбозами и нарушениями тканевой перфузии. Все более актуальной становится разработка алгоритмов антикоагулянтной терапии для различных групп пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, в том числе с синдромом длительного COVID-19.

Барорецепторная дисфункция и ортостатические расстройства

Системное сосудистое повреждение при COVID-19 вызывает нарушение автономной регуляции (функционирования автономной нервной системы), в том числе повреждение барорецепторной и хеморецепторной функции с вариабельностью АД и ЧСС, нарушением сосудистого артериального тонуса и венозного возврата. Клинически это может проявляться сердцебиениями, постуральными изменениями АД и ЧСС, нарушением сна и переносимости физической нагрузки. COVID-19-индуцированная дисавтономия может быть серьезной манифестацией диффузного сосудистого повреждения [41].

Ортостатические расстройства (ОР) включают ортостатическую гипотензию, вазовагальный синкоп, синдром постуральной ортостатической тахикардии. Отмечается учащение развития этих состояний после перенесенной коронавирусной инфекции. Некоторые исследователи относят ОР к частым проявлениям долгого COVID-19.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ) – это устойчивое увеличение ЧСС >30 уд/мин у взрослых (старше 19 лет) и >40 уд/мин у детей/подростков (12–19 лет) при переходе из положения лежа в положение стоя, продолжающееся в течение 10 мин в отсутствие ортостатической гипотонии (снижение систолического АД >20 мм рт.ст. или диастолического АД >10 мм рт.ст.), сопровождающееся такими симптомами, как головокружение, ощущение сердцебиения, тремор, дискомфорт в грудной клетке, одышка, и существующее как минимум в течение 3 мес.

Ортостатическая гипотензия – снижение систолического АД \geq 20 мм рт.ст. и диастолического АД \geq 10 мм рт.ст. после 3 мин ортостаза. Патогенез ОР после перенесенной коронавирусной инфекции до конца не ясен. Предполагаются следующие механизмы развития ОР: дисрегуляция РААС и кинин-калликреиновой системы с влиянием на внутрисосудистый объем жидкости, формирование постинфекционной автономной нейропатии в результате воздействия гипоксии, воспаления, токсических воздействий с продолжающимся аутоиммунным и воспалительным повреждением нерв-

ной системы. *COVID-19-индуцированная автономная дисфункция может быть связана с выработкой аутоантител к альфа- и бета-рецепторам сосудов* [41]. Гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) с высоким уровнем катехоламинов может приводить к парадоксальной вазодилатации с падением АД. Снижение активности СНС и активация вагуса приводят к гипотензии, головокружениям и в конечном счете к синкопе. *Факторы риска синкопе: длительный постельный режим со снижением сердечного выброса, мозгового кровотока; гиповолемия, повреждение барорефлекса, снижение активности СНС* [42].

Для диагностики ОР должны выполняться ортостатические пробы. Необходимо провести общеклиническое обследование для исключения вторичного характера состояния (клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ). Дополнительные методы обследования включают холтеровское мониторирование ЭКГ, тест с физической нагрузкой, эхокардиографию (ЭхоКГ). Очень важен тщательный сбор анамнеза, оценка потребления соли и воды, прием провоцирующих лекарственных средств (альфа-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов обратного захвата серотонина, трициклических антидепрессантов и фенотиазина).

Основанных на доказательствах специфических методов лечения данной патологии не существует. В доступных согласительных документах обсуждаются нефармакологические и фармакологические стратегии, которые можно применять и синдроме длительного COVID-19. Терапевтические стратегии изложены в разделе терапия [41].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Диагностические стратегии

При развитии кардиореспираторной симптоматики после перенесенной коронавирусной инфекции большое значение приобретает применение диагностического алгоритма для исключения дебюта/обострения ССЗ с целью предупреждения развития осложнений и жизнеугрожающих событий. Миокардиальное повреждение, ишемия, нарушения ритма могут проявляться в отсроченном периоде неспецифическим клиническим паттерном: слабостью, плохой переносимостью физической нагрузки, дыхательным дискомфортом, болью в области сердца и т.д. У пациентов без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе эти жалобы могут рассматриваться как симптомы астенического характера при синдроме длительного COVID-19. Поэтому обследование необходимо разработать алгоритм лабораторно-инструментального обследования пациентов. План лабора-

торно-инструментального обследования и алгоритм диагностики пациентов с сердечно-сосудистыми расстройствами после перенесенной коронавирусной инфекции представлены в *таблице* и на *рисунке 4*.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРИ LONG-COVID-19

До сих пор не разработаны специфические терапевтические стратегии ведения пациентов с синдромом длительного COVID-19. Наибольшие исследовательские усилия оправданно были сосредоточены на профилактике и лечении острой фазы заболевания.

Необходимы крупномасштабные, тщательные спланированные исследования для понимания механизмов развития, факторов риска, прогноза, клинических групп пациентов с разработкой потенциальных терапевтических вмешательств при Long-COVID-19. Однако с точки зрения понимания патофизиологических механизмов и существующих алгоритмов терапии в кардиологии можно сформулировать ряд терапевтических стратегий.

При ведении пациентов с длительным COVID-19 важно контролировать факторы риска, включая повышенные АД, уровень липидов, глюкозы и ожирение. Кроме того, клиницисты должны рекомендовать изменение образа жизни и отказ от курения и алкоголя, модификацию физической активности и питания. В настоящее время име-

ются четкие доказательства того, что управление факторами риска, такими как повышенное артериальное давление, дислипидемия и повышенный уровень глюкозы, может привести к снижению микрососудистых и макрососудистых осложнений. Существуют также доказательства пользы многофакторных вмешательств для почечных, сердечно-сосудистых и летальных исходов; по нашему мнению, эти стратегии могут аналогичным образом применяться к пациентам с синдромом длительного COVID-19.

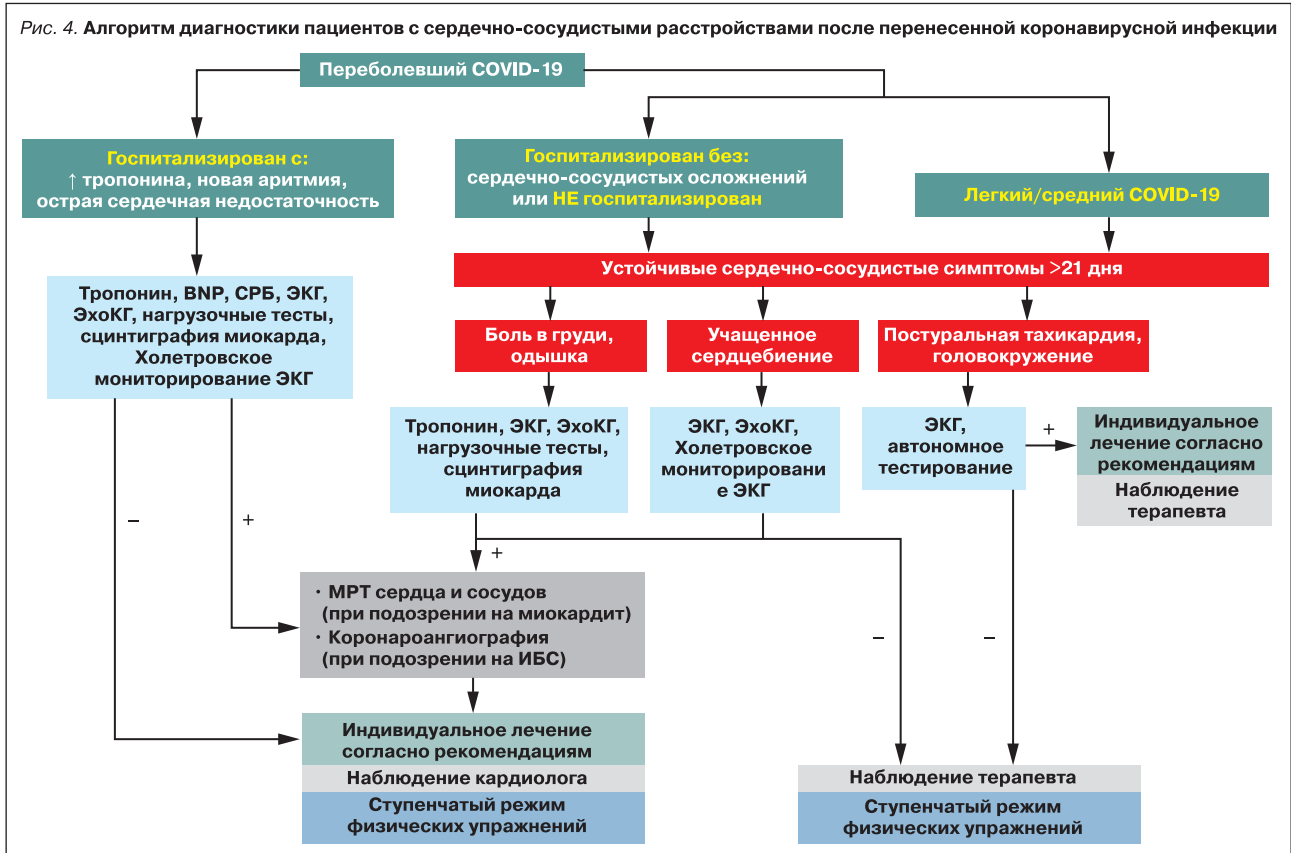
При дебюте, обострении ССЗ в постковидный период необходимо планировать терапевтические вмешательства в строгом соответствии с современными рекомендациями по ведению кардиоваскулярной патологии. Этот постулат не вызывает сомнений. Особое внимание следует обращать на применение методов терапии, способных потенциально повлиять на предполагаемые патогенетические механизмы при COVID-19 (воспаление, эндотелиопатия, микрососудистая дисфункция, тромбообразование).

В настоящее время проводится ряд исследований различных видов терапии у пациентов с синдромом длительного COVID-19. Проводятся исследования по следующим терапевтическим направлениям: montelukast (NCT04695704), naltrexone плюс NAD+ (NCT04604704), leronlimab (NCT04678830), ruconest (NCT04705831), LYT-100), пищевые добавки ADAPT-232 (NCT04795557) и Niacine (NCT04809974), одно по гипербалической оксигенации (NCT04647656) и одно по контролируемому

Таблица. План лабораторно-инструментального обследования пациентов с кардиореспираторными симптомами

Лабораторное обследование	
Основные тесты	Дополнительные тесты
<ul style="list-style-type: none"> • СРБ. • D-димер. • Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой. • Базовый метаболический профиль: глюкоза плазмы натощак, липидный профиль, мочевая кислота. • Общий анализ мочи. • Биохимический анализ крови: АСТ, АЛТ, билирубин общий белок, креатинин, СКФ, калий, натрий. • Натрийуретические пептиды. • Тропонин 	<ul style="list-style-type: none"> • Фактор Виллебранда. • Интерлейкин 6. • Гликированный гемоглобин. • Альбуминурия. • Антитела к кардиолипину. • Ферритин. • Антитела к кардиомиоцитам. • ТТГ, Т4 свободный
Инструментальное обследование	
Основные методы	Дополнительные методы
<ul style="list-style-type: none"> • Сатурация. • Тест 6-минутной ходьбы. • ЭКГ. • ЭхоКГ. • ХМЭКГ. • Рентгенография органов грудной клетки/КТ легких 	<ul style="list-style-type: none"> • Суточная пульсоксиметрия. • Спирометрия. • МРТ сердца с гадолинием. • Коронарография. • ПЭТ-КТ сердца. • КТ ангиография легких. • Дуплексное сканирование вен нижних конечностей

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТТГ – тиреотропный гормон; Т4 – тироксин; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.



мым физическим упражнениям (NCT04718506) из общего числа 5273 исследований по COVID-19 [43].

Также на стадии клинических испытаний находится противофибротический и противовоспалительный препарат Deupirfeidone. В Соединенном Королевстве продолжается исследование HEAL-COVID, посвященное профилактике долгого COVID-19. Пациенты, госпитализированные с коронавирусной инфекцией после выписки из стационара, распределяются в группы аписабана или аторвастатина [43, 44].

Как только будет исключено наличие ССЗ и необходимость в специфической терапии, лечение должно быть сосредоточено на симптоматическом принципе и физической и психической реабилитации [45].

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Хорошо известно, что структурированные программы реабилитации после сердечных заболеваний приводят к уменьшению смертности, повторных госпитализаций, улучшению функционального статуса и качества жизни. Учитывая, что физические упражнения, как было показано, полезны при различных патологиях, с которыми синдром длительного COVID-19 имеет общие черты как с точки зрения симптомов, так и его возможных патогенетических механизмов, стоит рассмотреть потенциальный благоприятный эффект, который они могут оказать на выздоровление этих пациентов. На рисунке 5

проиллюстрированы потенциальные преимущества физических упражнений в отношении наиболее частых клинических проявлений постковидного синдрома [44].

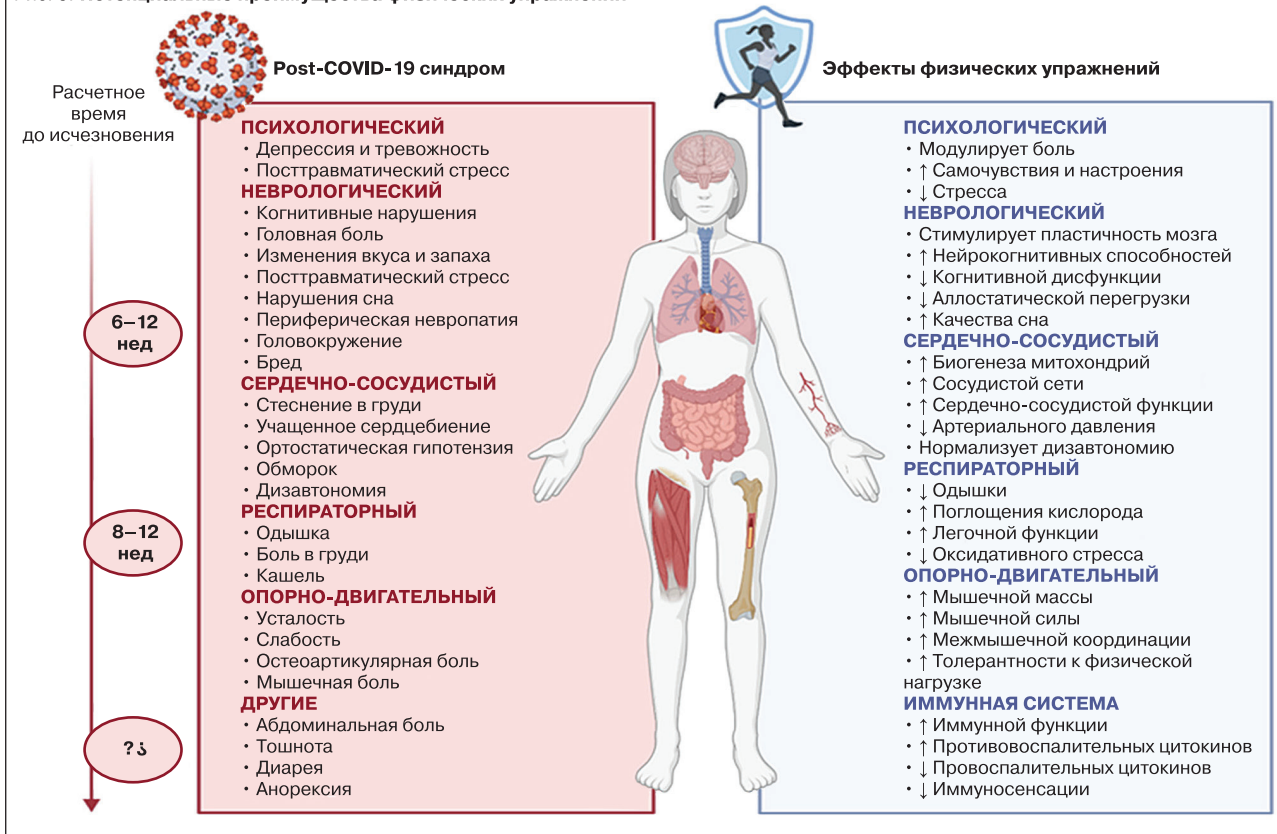
Существует достаточно доказательств того, что индивидуальные и контролируемые физические упражнения могут служить эффективной мультисистемной терапией синдрома длительного COVID-19, которая соответствует разнообразию случаев и симптомов. Необходимо дальнейшее изучение влияния лечения на основе физических упражнений, чтобы дать практические рекомендации, какой именно тип упражнений следует предпочтительно назначать, какой должна быть их интенсивность и какими стратегии контроля [44].

На данный момент не разработаны специфические терапевтические стратегии, влияющие на патогенез постковидных сердечно-сосудистых нарушений. Однако в арсенале терапевтов кардиологов находится достаточное количество средств, влияющих на ключевые патогенетические механизмы COVID-19 – эндотелиальную дисфункцию, воспаление, гиперкоагуляцию, автономную дисфункцию, дисрегуляцию РААС.

ТЕРАПИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Терапия ОР основывается на анализе опубликованных рекомендаций, согласительных документах и собственном мнении авторов, имеющих опыт

Рис. 5. Потенциальные преимущества физических упражнений



40

ведения подобных расстройств у постковидных пациентов [42].

Физические упражнения при ОР проводятся с аэробными и силовыми элементами. Всем пациентам рекомендуются умеренные физические нагрузки, лучше не в положении стоя (плавание, лечебная физкультура, гребля, горизонтальный велотренажер).

Водно-солевой режим: объем потребления жидкости — 2–3 л воды в день, необходим отказ от кофеина и алкоголя. Применение 1–2 ч. л. солевых добавок в день помогает поддерживать объем плазмы и избегать гиповолемии.

Избегание провоцирующих факторов: пациенту следует рекомендовать осторожно подниматься из лежачего или сидячего положения и избегать усугубляющих факторов, таких как длительное стояние, теплая среда и обезвоживание. Кроме того, пациентам можно посоветовать небольшие и частые, а не большие приемы пищи, чтобы избежать спланхической вазодилатации. Кроме того, рекомендуются сон с приподнятым изголовьем, использование компрессионного белья, увеличивающего венозный возврат к сердцу, отмена препаратов, прием которых может быть связан с развитием ортостатической тахикардии и гипотонии.

Фармакологическими средствами, использование которых возможно при синдроме ОР, являются мидодрин (альфа-адреномиметик), пиридоستي-

мин (ингибитор холинэстеразы), флудрокортизон (минералокортикоид — повышение объема внеклеточной жидкости), ивабрадин (ингибитор If-каналов синусного узла), клонидин (альфа-адреномиметик), неселективные β-адреноблокаторы в невысоких дозах, физиологический раствор. Подбор лекарственной терапии осуществляется в соответствии с предполагаемым механизмом развития ОР [41, 42].

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ И ДЕЗАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

С учетом патогенеза органных повреждений при COVID-19 и значения сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции анти-тромботическая терапия имеет огромное значение. Перенесенный COVID-19 повышает риск ССЗ. В настоящее время COVID-19 рассматривается в качестве дополнительного фактора риска кардио-васкулярных осложнений.

При ведении пациента следует рассмотреть несколько клинических сценариев.

1. Наличие показаний к длительной терапии антикоагулянтами и/или дезагрегантами: ФП, тромбоза глубоких вен (ТГВ)/тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, протезов клапанов, тромбофилии, периферического атеросклероза, НМК в анамнезе, ИБС, ОКС, стентиро-

вания в анамнезе. Необходимо продолжить прием препаратов или иницировать терапию в соответствии с текущими рекомендациями, пересмотреть показания для пролонгации терапии.

У пациентов с имеющимися ССЗ, определяющими показаниями к приему ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других дезагрегантов, следует рассмотреть возможность продолжения приема препаратов в период коронавирусной инфекции и после перенесенного заболевания.

У пациентов с развившимся ССЗ во время или после коронавирусной инфекции при выборе терапии (в том числе антиагрегантной) следует руководствоваться актуальными рекомендациями научных сообществ (клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020; «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы», 2020; «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», 2020). При этом рекомендуется выбирать антитромботические стратегии с учетом повышенного ишемического и тромботического риска.

После перенесенной коронавирусной инфекции пациенты с несколькими факторами кардиоваскулярного риска должны быть обследованы с целью как можно более раннего выявления ССЗ (стабильной ИБС) и назначения соответствующей терапии, включая антиагрегантную (чаще всего АСК).

У пациентов без ССЗ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших коронавирусную инфекцию и не получающих АСК, следует пересмотреть основания к назначению препарата, принимая во внимание факт перенесенного инфекционного заболевания как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска.

Возможная схема совместного применения антитромботических препаратов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и в постковидный период может включать антиагрегант, получаемый по поводу основного кардиологического заболевания (чаще всего АСК) и антикоагулянт для профилактики тромботических осложнений. При назначении двойной или тройной антитромботической терапии необходимо оценивать соотношение пользы предотвращения тромботических событий и риска кровотечений. Для снижения риска геморрагических осложнений рекомендуется использовать минимально возможные дозы антиагрегантов (для АСК — 75 мг), а также применять ингибиторы протонной помпы у пациентов с высоким геморрагическим риском.

2. Текущие рекомендации позволяют пролонгировать терапию антикоагулянтами до 45 дней после выписки в соответствии с рассчитанным тромботическим риском. В соответствии с текущими рекомендациями Минздрава России продолжительная профилактика ТГВ (вплоть до 30–45 дней

после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови, в 2 и более раза превышающая верхнюю границу нормы. Профилактику ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА стоит рассматривать у больных со среднетяжелой формой COVID-19, которые лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозов/тромботических осложнений, низкий риск кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 сут в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности [46].

Нет оснований для пролонгации применения антикоагулянтов более 30 дней для амбулаторных пациентов и более 45 дней после выписки из стационара с целью тромбопрофилактики без четких показаний. С точки зрения некоторых исследователей, анализ клинического статуса пациентов (гиперкоагуляционное состояние, повышение С-реактивного белка, D-димера, фибриногена) позволяет не использовать унифицированную стратегию длительности применения антикоагулянтов у пациентов с синдромом длительного COVID-19 [47].

С учетом отсутствия клинических показаний для пролонгации терапии оральными антикоагулянтами в долгосрочной перспективе могут быть использованы эндотелий-корректоры и антикоагулянты с альтернативными механизмами действия, не требующие контроля гипокоагуляции и имеющие низкий риск кровотечений (сулодексид).

Сулодексид занимает особое место между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза. Эффекты этого препарата связаны с восстановлением гликокаликса, защитного барьера эндотелия, расположенного на его поверхности. Улучшение целостности гликокаликса не только восстанавливает барьерную функцию эндотелия, но также позволяет эндотелиоцитам модулировать генерацию ключевых воспалительных молекул, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , а также подавлять ответ эндотелия на эти молекулы [48–50]. Важная характеристика препарата — низкий риск кровотечений, так как его антитромботическая активность при пероральном приеме является результатом многофакторного действия препарата на сосудистую стенку (ангиопротектор), профибринолитического эффекта и ингибирования адгезии тромбоцитов без антикоагулянтного действия. Применение сулодексид не требует рутинного контроля показателей коагуляции.

В соответствии с европейскими рекомендациями по ведению острого легочного эмболизма сулодексид рекомендуется к применению для prolonged профилактики венозных тромбэмболических осложнений при невозможности применения оральных антикоагулянтов [51–52].

Помимо теоретического обоснования применения препарата в острый период COVID-19 и в постковидный период, доступны результаты его клинического исследования у амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией «Сулодексид в лечении пациентов с COVID-19 ранней стадии: рандомизированное контролируемое исследование». Раннее использование сулодексида у пациентов с COVID-19 снижало количество госпитализаций и потребность в кислородной поддержке [53].

В инструкции по применению сулодексида есть показания «ангиопатии с повышенным риском тромбообразования», «микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, невропатия)», что позволяет использовать его в постковидном периоде и у пациентов симптомами длительного ковида.

БЛОКАТОРЫ РААС И АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Через активацию ангиотензином II НАДФ (никотинамиддинуклеотидфосфата) и НАД-зависимых синтаз стимулируются процессы оксидативного

стресса, развивается эндотелиальная дисфункция, системное воспаление. Блокада РААС ведет к снижению уровня системного воспаления, проницаемости сосудов, экспрессии провоспалительных цитокинов, уменьшению молекул адгезии и образования активных форм кислорода [54, 55].

Использование антагонистов ангиотензиновых рецепторов II (АРА) и ингибиторов АПФ (ИАПФ) в настоящее время служит основой лечения гипертонии и связанных с ней расстройств; есть доказательства того, что использование ИАПФ или АРА, несмотря на первоначальные опасения, может восстанавливать гомеостаз РААС при тяжелом течении COVID-19. Предполагается, что терапевтические средства, влияющие на дисрегуляцию РААС и ККС, могут рассматриваться в качестве препаратов для ослабления длительных симптомов COVID [56].

СТАТИНЫ

Описаны следующие плейотропные эффекты статинов: противовоспалительный эффект — снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), продукции провоспалительных цитокинов и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в воспалительной реакции, торможение нейтрофильной инфильтрации и притока макрофагов; антиоксидантный эффект — снижение уровня оксидантов, вызывающих оксидативный стресс; иммуномодулирующий эффект —

снижение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, Т-хелперов, макрофагов, количества молекул гистосовместимости II класса (МНС-II), ответственных за развитие Th1-иммунного ответа; эндотелийпротективный эффект – повышение уровня оксида азота в крови, снижение активности процессов перекисного окисления липидов и адгезии лейкоцитов; антиадгезивный эффект – снижение уровня молекул межклеточной (ICAM) и сосудистой (VCAM-1) адгезии, уменьшение содержания матриксных металлопротеиназ, адгезии нейтрофилов и миграции моноцитов в стенку сосуда; ремоделирующий эффект – ингибирование процессов фиброобразования, снижение выработки и высвобождения матриксных металлопротеиназ 2, 9 и, как следствие, уменьшение разрушения паренхимы легких; антитромботический эффект – уменьшение активации тромбоцитов и ингибиторов активатора плазминогена, повышение тканевых активаторов плазминогена, экспрессии и активности на эндотелии белка тромбомодулина; торможение злокачественной трансформации клеток в легких [57, 58].

Указанные эффекты статинов обусловлены их воздействием на сигнальные молекулы Ras, Rho, Rac; именно благодаря снижению статинами активации этих молекул, ингибированию ядерного фактора NF- κ B и стимуляции рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR-альфа и PPAR-гамма рецепторов), происходит снижение экспрессии клетками молекул адгезии, экспрессии хемокинов (CCL2 и CXCL8), синтеза цитокинов, протеиназ, уменьшение воспаления [59–62]. В результате уменьшается как системное, так и легочное воспаление (через ингибирование миграции нейтрофилов и макрофагов в легочную ткань), снижается уровень провоспалительных цитокинов в легочной ткани, подавляется синтез цитокинов в легких.

Также статины тормозят высвобождение матриксных металлопротеиназ 2 и 9, уменьшают развитие эмфиземы, ингибируют процессы фиброобразования, снижают воспалительный ответ на легочную инфекцию, тормозят процессы эпителиально-мезенхимального перехода клеток, ведущего к развитию рака легких, стимулируют фагоцитоз нейтрофилов альвеолярными макрофагами, что уменьшает количество нейтрофилов у больных ХОБЛ. Тем самым препараты этого класса снижают уровень воспаления, ингибируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [58].

Суммируя вышесказанное, можно констатировать, что статины способны оказывать действие на ключевые воспалительные и ремоделирующие процессы у пациентов с острым COVID-19 и в постковидном периоде.

Проведенные исследования подтверждают положительные эффекты статинов с острым периодом

COVID-19. В них показано снижение уровня СРБ, ИЛ-6 и улучшение выживаемости в группе госпитализированных пациентов с COVID-19, принимающих статины, в сравнении с контрольной группой [63].

Что касается применения статинов в постковидный период, то соответствующие исследования пока не проводились. Таким образом, в постковидном периоде у пациентов с симптоматикой долгого ковида необходимо рассматривать сердечно-сосудистый риск, пересматривать терапевтически стратегии для определения показаний к назначению препаратов с эндотелий-регулирующими, противовоспалительными эффектами (статинов, блокаторов РААС).

Принимая во внимание неблагоприятное влияние COVID-19 на контроль АД, необходимо продолжение антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией в соответствии с клиническими рекомендациями. При выборе антигипертензивного средства пациенту после перенесенной COVID-19 инфекции, помимо влияния на уровень АД, должно учитываться наличие у препарата противовоспалительного и эндотелийпротективного эффекта, каковой, в частности, имеется у АРА телмисартана. Согласно международным и российским клиническим рекомендациям по лечению АГ, большинству пациентов рекомендована стартовая комбинированная терапия. Предпочтительно назначение фиксированных комбинаций для улучшения приверженности пациентов к терапии, например телмисартан + гидрохлоротиазид (Телзап Плюс и др.), телмисартан + амлодипин (Телзап АМ и др.).

В связи с неблагоприятным влиянием COVID-19 на эндотелиальную функцию целесообразно решение вопроса о назначении статинов после перерасчета сердечно-сосудистых рисков (SCORE).

Необходимо назначение или коррекция доз статинов для достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) с целью вторичной профилактики. При недостижении целевых значений ХС ЛНП на монотерапии статинами необходимо рассмотреть вопрос об интенсификации липидоснижающей терапии с помощью добавления эзетимиба. Целесообразно сделать выбор в пользу фиксированных комбинаций, которые способствуют повышению приверженности к терапии. Примером такой комбинации является препарат Зенон, который объединяет в одной таблетке молекулы розувастатина и эзетимиба.

Миокардиальная цитопротекция

Коронарная микрососудистая дисфункция, ИМ 2-го типа в условиях повышения потребности миокарда в кислороде – основные механизмы миокардиального повреждения при COVID-19. Поэтому особый интерес представляет миокардиальная цитопротекция. В отличие от традиционных мето-

дов лечения, направленных на непосредственное улучшение коронарного кровообращения, в основе принципа действия современных цитопротекторов лежит их способность увеличивать устойчивость миокарда к ишемии; при этом сердечная мышца не теряет или быстро восстанавливает свою функциональную активность. В соответствии с клиническими рекомендациями к препаратам метаболического действия, которые можно использовать при ишемии миокарда, относятся триметазидин и ранолозин.

Вместе с тем на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции, нарушения митохондриального синтеза, повреждения и нарушения функции клеточных мембран особый интерес представляют препараты, непосредственно восполняющие энергодефицит. Наиболее перспективным в этом плане является фосфокреатин (N-фосфорил(N-метил)гуанидиноуксусная кислота). Он участвует в реакции фосфорилирования аденозиндифосфата (АДФ), обеспечивая восстановление саркоплазматического АДФ до АТФ, который, в свою очередь, обеспечивает энергией укорочение миофибрилл [64–66].

В доступной литературе опубликовано большое количество работ по применению экзогенного фосфокреатина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ИБС (уменьшение частоты госпитализаций, улучшение клинических симптомов и сердечной функции, регресс ремоделирования левого желудочка) в комплексной

терапии миокардитов и/или повреждения миокарда [64, 67, 70]. Препарат успешно используется при развитии миокардита на фоне COVID-19 [69]. Также обосновано применение экзогенного фосфокреатина для укрепления скелетной мускулатуры, лечения мышечной гипотрофии и реабилитации [71].

Для эффективного восстановления после перенесенного COVID-19 требуются препараты, способные напрямую восстанавливать энергопотребление и следующий за этим каскад восстановительных процессов в отношении репарации мембран, процессов синтеза, электролитного баланса не только на уровне кардиомиоцитов, но и скелетной мускулатуры. Представляется целесообразным использование фосфокреатина у пациентов с миокардиальной и коронарной микрососудистой дисфункцией, а также симптомами долгого ковида для оптимизации энергообмена и ускорения процессов реабилитации.

Таким образом, тактика стратегия ведения сердечно-сосудистых заболеваний в постковидном периоде заключается в своевременной диагностике дебюта или декомпенсации кардиоваскулярной патологии, грамотном (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) ведении сердечно-сосудистой патологии с акцентом на использование терапевтических вмешательств, влияющих на патофизиологические механизмы долгого ковида.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. medRxiv. 2021. <https://dx.doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>.
2. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: A self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021; 398(10300): 599–607. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).
3. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270): 220–32. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
4. Garg M., Maratakunte M., Garg S. et al. The conundrum of «Long-COVID-19»: A narrative review. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 2491–506. <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S316708>.
5. Clement C.E., Kasha A., Connell D. et al. COVID-19-associated cardiovascular complications diseases. *Diseases*. 2021; 9(3): 47. <https://dx.doi.org/10.3390/diseases9030047>.
6. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Hicklen R.S. et al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review *J Infect*. 2021; 83(1): 1–16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.004>.
7. Andrade B.S., Siqueira S., Rodrigues W. et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021; 13(4): 700. <https://dx.doi.org/10.3390/v13040700>.
8. Wang E.Y., Mao T., Klein J. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021; 595(7866): 283–88. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y>.
9. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: From basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 293. <https://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>.
10. Cooper S.L., Boyle E., Jefferson S.R. et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone and kinin-kallikrein systems in the cardiovascular complications of COVID-19 and long COVID. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(15): 8255. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22158255>.
11. Fogarty H., Townsend L., Morrin H. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(10): 2546–53. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15490>.
12. Dixit N.M., Churchill A., Nsair A., Hsu J.J. Post-acute COVID-19 syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021; 5: 100025. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahjplus.2021.100025>.
13. Majure L., Gruber S.G., Saba C. et al. Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury. *Am J Cardiol*. 2021; 138: 100–6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.060>.
14. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(3): 390–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>.

15. Cordeanu E.M., Duthil N., Severac F. et al. Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients, *J Clin Med.* 2020; 9(12): 4078. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9124078>.
16. Linschoten M., Peters S., van Smeden M. et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020; 9(8): 817–23. <https://dx.doi.org/10.1177/2048872620974605>.
17. Yin J., Wang S., Liu Y. et al. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation.* 2021; 28(7): e12718. <https://dx.doi.org/10.1111/micc.12718>.
18. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K. et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(3): 314–25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.031>.
19. Basso C., Leone O., Rizzo S. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020; 41(39): 3827–35. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.
20. Knight D.S., Kotecha T., Razvi Y. et al. COVID-19: Myocardial injury in survivors. *Circulation.* 2020; 142(11): 1120–22. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252>.
21. Huang L., Zhao P., Tang D. et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(11): 2330–39. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>.
22. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1265–73. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
23. Fu H., Zhang N., Zheng Y. et al. Risk stratification of cardiac sequelae detected using cardiac magnetic resonance in late convalescence at the six-month follow-up of recovered COVID-19 patients. *J Infect.* 2021; 83(1): 119–45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.016>.
24. Joy G., Artico J., Kurdi H. et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID-19 in healthcare workers. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14(11): 2155–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.04.011>.
25. Martinez M.W., Tucker A.M., Bloom O.J. et al. Prevalence of inflammatory heart disease among professional athletes with prior COVID-19 infection who received systematic return-to-play cardiac screening. *JAMA Cardiol.* 2021; 6(7): 745–52. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0565>.
26. Clark D.E., Parikh A., Dendy J.M. et al. COVID-19 myocardial pathology evaluation in AthleTEs with cardiac magnetic resonance (COMPETE CMR). *Circulation.* 2021; 143(6): 609–12. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052573>.
27. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021; 42(19): 1866–78. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab075>.
28. Moulson N., Petek B.J., Drezner J.A. et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation.* 2021; 144(4): 256–66. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824>.
29. Chapman A.R., Shah A.S.V., Lee K.K. et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation.* 2018; 137(12): 1236–45. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031806>.
30. Al Abbasi B., Torres P., Ramos-Tuarez F. et al. Cardiac troponin-I and COVID-19: A prognostic tool for in-hospital mortality. *Cardiol Res.* 2020; 11(6): 398–404. <https://dx.doi.org/10.14740/cr1159>.
31. Schiavone M., Gasperetti A., Mancone M. et al. Redefining the prognostic value of high-sensitivity troponin in COVID-19 patients: The importance of concomitant coronary artery disease. *J Clin Med.* 2020; 9(10): 3263. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9103263>.
32. Barman H.A., Atici A., Sahin I. et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2021; 32(5): 359–66. <https://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000914>.
33. Bhatta A. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9): 1439–44. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>.
34. Gawalko M., Kaplon-Cielicka A., Hohl M. et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical applications. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020; 30: 100631. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631>.
35. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021; 594(7862): 259–64. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.
36. Klok F.A., Kruip M.J., Van der Meer N.J. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
37. Patell R., Bogue T., Koshy A.G. et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020; 136(11): 1342–46. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007938>.
38. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K. et al.; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011; 365(23): 2167–77. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110899>.
39. Gibson C.M., Halaby R., Korjian S. et al.; APEX Investigators. The safety and efficacy of full-versus reduced-dose betrixaban in the Acute Medically Ill VTE (Venous Thromboembolism) Prevention With Extended-Duration Betrixaban (APEX) trial. *Am Heart J.* 2017; 185: 93–100. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.004>.
40. Engelen M.M., Vanassche T., Balthazar T. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalisation [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(Suppl 1). URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/incidence-of-venous-thromboembolism-in-patients-discharged-after-covid-19-hospitalisation> (date of access – 10.01.2022).
41. 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. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
42. Raj S.R., Arnold A.C., Barboi A. et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res.* 2021; 31(3): 365–68. <https://dx.doi.org/10.1007/s10286-021-00798-2>.
43. ClinicalTrials.gov. Search of: COVID-19. List Results. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19> (date of access – 10.01.2022).
44. Jimeno-Almazan A., Pallares J.G., Buendia-Romero A. et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(10): 5329. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18105329>.
45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Healthcare Improvement Scotland (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 guideline scope: Management of the long-term effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/documents/final-scope> (date of access – 10.01.2022).
46. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 12 (21.09.2021). Минздрав России. Доступ: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf (дата обращения – 10.01.2022). [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)». Version 12 (09/21/2021). Ministry of Healthcare of Russia. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf (date of access – 10.01.2022) [In Russ.]].

47. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; 31(1): 1–5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>.
48. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53(12): 2646–55. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x>.
49. Masola V., Zaza G., Onisto M. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014; 33(3): 243–54.
50. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: Role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12(1): 173–85. <https://dx.doi.org/10.2174/157016111666131126144025>.
51. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41(4): 543–603. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
52. Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol.* 2020; 39(3): 175–240. <https://dx.doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04388-6>.
53. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernandez A.G. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: A randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 944–54. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1414-5216>.
54. Timmermans P.B., Benfield P., Chiu A.T. et al. Angiotensin II receptors and functional correlates. *Am J Hypertens.* 1992; 5(12 Pt 2): 221S–235S. <https://dx.doi.org/10.1093/ajh/5.12.221s>.
55. Stoll M., Steckelings U.M., Paul M. et al. The AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest.* 1995; 95(2): 651–57. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI117710>.
56. Steckelings M., Sumners C. Correcting the imbalanced protective RAS in COVID-19 with angiotensin AT2-receptor agonists. *Clin Sci (Lond).* 2020; 134(22): 2987–3006. <https://dx.doi.org/10.1042/CS20200922>.
57. De Loecker I., Preiser J.C. Statins in the critically ill. *Ann Intensive Care.* 2012; 2(1): 19. <https://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-2-19>.
58. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev.* 2009; 18(114): 222–32. <https://dx.doi.org/10.1183/09059180.00005309>.
59. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16(6): 624–29. <https://dx.doi.org/10.1097/01.mol.0000191913.16321.60>.
60. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005; 45: 89–118. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748>.
61. Loukides S., Bartzioakas K., Vestbo J. et al. Novel anti-inflammatory agents in COPD: Targeting lung and systemic inflammation. *Curr Drug Targets.* 2013; 14(2): 235–45. <https://dx.doi.org/10.2174/1389450111314020008>.
62. Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: An update. *Curr Opin Cardiol.* 2010; 25(4): 399–405. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283398e53>.
63. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X. et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020; 32(2): 176–87.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
64. Grazioli I., Melzi G., Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Therap Res.* 1992; 52: 271–80.
65. Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: A summary of past and present research. *Heart Lung Circ.* 2017; 26(10): 1026–35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.020>.
66. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Med Res.* 2015; 7(4): 242–47. <https://dx.doi.org/10.14740/jocmr2087w>.
67. Симаков А.А., Поляева Л.В., Рязанова Е.И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014; 5: 20–23. [Simakov A.A., Poliaeva L.V., Ryzanova E.I. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2014; 5: 20–23 (In Russ.)].
68. Михин В.П., Николенко Т.А., Громнацкий Н.И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Лечебное дело.* 2020; 1: 64–70. [Mikhin V.P., Nikolenko T.A., Gromnatskiy N.I. The efficacy of creatine phosphate as part of complex therapy in patients with chronic heart failure and history of ST-elevation myocardial infarction. *Lechebnoe delo = General Medicine.* 2020; 1: 64–70 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12194>.
69. Ойноткина О.Ш., Никонов Е.Л., Зайратьянц О.В. с соавт. Клинические и морфологические особенности повреждения миокарда и течения фульминантного миокардита на фоне COVID-19, диагностика и тактика лечения. *Вестник РАМН.* 2020; S5: 414–425. [Oynotkina O.S., Nikonov E.L., Zayratyants O.V. et al. Clinical and morphological features of myocardial damage and the course of fulminant myocarditis on the background of COVID-19, diagnosis and treatment tactics. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of RAMS.* 2020; S5: 414–425 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn1433>.
70. Методические рекомендации. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. 2020. Доступ: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/11_05_2020/Metrecki_FAR.pdf [дата обращения – 10.01.2022]. [Methodological recommendations. Anesthesiological and resuscitation support for patients with a novel coronavirus infection COVID-19. URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/11_05_2020/Metrecki_FAR.pdf (date of access – 10.01.2022) (In Russ.)].
71. Bessman S.P., Geiger P.J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science.* 1981; 211(4481): 448–52. <https://dx.doi.org/10.1126/science.6450446>.
72. Шлякто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. с соавт. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 3: 3801. [Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020; 3: 3801 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>.
73. Sabatino J., De Rosa S., Di Salvo G., Indolfi C. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(8): e0237131. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0237131>.

ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

По данным регистра больных сахарным диабетом (СД), в России на 1 января 2019 г. на диспансерном учете состояло более 4,58 млн человек (3,1% населения) с диагнозом СД [1]. Это заболевание увеличивает риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в 3,68 раза [2, 3]. Гипергликемия пагубно влияет на врожденный иммунитет, вызывая дисфункцию фагоцитоза, клеточного иммунитета и нейтрофилов, хемотаксис [4]. Повышенный уровень глюкозы в крови также влияет на экспрессию АПФ2, т.е. рецептора связывания вируса SARS-CoV-2 для входа в клетку-хозяина [5].

Уже в первых исследованиях, посвященных коронавирусной инфекции, было отмечено, что у пациентов с COVID-19 без СД уровни глюкозы натощак были значительно выше, чем у больных бактериальной пневмонией [6]. В настоящее время остается непонятным, является ли влияние SARS-CoV-2 на функцию бета-клеток прямым или опосредованным, за счет действия противовоспалительных цитокинов [7]. Теоретически возможно, что вирус SARS-CoV-2 может быть тропен к эндокринным клеткам поджелудочной железы, так как уровни мРНК АПФ2, который является рецептором SARS-CoV-2, оказались высокими как в экзокринной, так и эндокринной части этой железы. В последних публикациях имеются указания на наличии антигена SARS-CoV-2 в клетках поджелудочной железы у пациентов, умерших от COVID-19 [8]. С другой стороны, SARS-CoV-2 вызывает «цитокиновый шторм», усиленный иммунным ответом с широким спектром продукции цитокинов, который создает системную провоспалительную реакцию, усиливающую в свою очередь инсулинорезистентность. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, фактора, стимулирующего колонии гранулоцитов, макрофагального воспалительного белка-1 бета и ФНО) сохраняется длительно; так же продолжительно сохраняется и гипергликемия.

Ряд препаратов, используемых для лечения коронавирусной инфекции, способен вызывать гипергликемию. К ним относятся ритонавир и глюкокортикостероидные препараты (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон и др.).

ДЛИТЕЛЬНЫЙ COVID-19 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

После завершения острой коронавирусной инфекции гипергликемия может сохраняться длительно. С одной стороны, уровни цитокинов длительно остаются повышенными после завершения инфекционного процесса, с другой – глюкокортикостероиды (ГКС) повышают уровень сахара в крови с помощью различных механизмов, таких как:

- усиление глюконеогенеза в печени или выработки глюкозы из печени за счет усиления действия контррегуляторных гормонов [9];
- снижение действия инсулина и повышение инсулинорезистентности;
- уменьшение поглощения глюкозы мышцами и жировой тканью [10];
- прямое снижение ответа бета-клеток [11].

Таким образом, нарушение гликемии может играть чрезвычайно важную роль в формировании постковидного синдрома. Гипергликемия может клинически проявляться слабостью, сонливостью, жаждой, полиурией, полидипсией, кожным зудом, генитальным зудом. Все пациенты, предъявляющие жалобы на слабость, утомляемость, снижение работоспособности, должны проходить обследование с обязательным измерением уровня сахара крови. Риск развития СД после перенесенной новой коронавирусной инфекции в 4,9% выше, чем в среднем по популяции [12].

Гипергликемия может сохраняться длительно после перенесенной коронавирусной инфекции. При выявлении жалоб на слабость, апатию, утомляемость, сонливость, жажду, полиурию, кожный зуд, генитальный зуд требуется исследование уровня глюкозы крови и при необходимости гликированного гемоглобина.

Возможно развитие нескольких сценариев развития гипергликемии после завершения острой коронавирусной инфекции.

1. Пациент не имел нарушений углеводного обмена до заболевания COVID-19, но в процессе лечения отмечено повышение гликемии.
2. Пациент продолжает принимать ГКС после завершения острой коронавирусной инфекции.
3. СД впервые выявлен при лечении по поводу COVID-19.
4. СД диагностирован до лечения коронавирусной инфекции, в ходе лечения пациент переведен на инсулинотерапию.
5. Гипергликемия выявлена впервые после завершения коронавирусной инфекции.

Контроль уровня глюкозы в крови имеет чрезвычайно важное значение для любого человека с поставленным диагнозом COVID-19. Контроль гликемии важен даже, если ГКС не назначены, поскольку SARS-CoV-2 может как вызывать дебют СД у людей с высоким риском развития этого заболевания (с ожирением, семейным отягощенным анамнезом по СД, гестационным СД в анамнезе и т.д.), так и повышать уровень сахара у пациентов с ранее существовавшим диабетом.

В долгосрочном наблюдении возможны три варианта развития событий.

1. Пациент не имел нарушений углеводного обмена до заболевания COVID-19, в процессе лечения отмечено повышение гликемии, или пациент был переведен на ГКС. Необходимые меры:

- исследование уровня гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- самоконтроль гликемии;
- при превышении HbA1c менее 6,5% – модификация образа жизни, динамическое наблюдение. При уровне HbA1c более 6,5% диагностируется СД;
- контроль/самоконтроль гликемии ежедневно;
- назначение сахароснижающих препаратов в следующих случаях:

– при уровне гликемии более 6,5–7 ммоль/л натощак и 9–9,5 ммоль/л через 2 ч после еды у лиц молодого и среднего возраста;

– при уровне гликемии более 7,5–8 ммоль/л натощак и 10–10,5 ммоль/л через 2 ч после еды у лиц пожилого возраста/функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно-сосудистое заболевание;

- при превышении целевого HbA1c менее чем на 1% – назначение пероральной сахароснижающей монотерапии, на 1–2,5% – двухкомпонентной схемы, более чем на 2,5% – трехкомпонентной схемы или инсулинотерапии.

2. Пациент получал ГКС и был переведен на инсулинотерапию. Необходимые меры:

- исследование уровня HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- контроль гликемии;
- целевой диапазон гликемии у лиц молодого и среднего возраста – 6,5–7 ммоль/л натощак и 9–9,5 ммоль/л через 2 ч после еды;
- целевой диапазон гликемии у лиц пожилого возраста/функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно-сосудистое заболевание, – 7,5–8 ммоль/л натощак и 10–10,5 ммоль/л через 2 ч после еды;
- продолжение инсулинотерапии;
- контроль гликемии ежедневно, снижение дозы инсулина под контролем гликемии при снижении дозы ГКС;
- при достижении целевых значений гликемии – рассмотреть переход на пероральные сахароснижающие средства.

3. СД впервые выявлен при лечении по поводу SARS-CoV-2. Необходимые меры:

- исследование уровня HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- при повышении гликемии – контроль гликемии ежедневно:
 - у лиц молодого и среднего возраста – при уровне гликемии более 6,5–7 ммоль/л натощак и 9–9,5 ммоль/л через 2 ч после еды;
 - у лиц пожилого возраста/функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно-сосудистое заболевание, – при уровне гликемии более 7,5–8 ммоль/л натощак и 10–10,5 ммоль/л через 2 ч после еды;
- при превышении целевого диапазона гликемии – добавление пероральных сахароснижающих средств или перевод на инсулинотерапию.

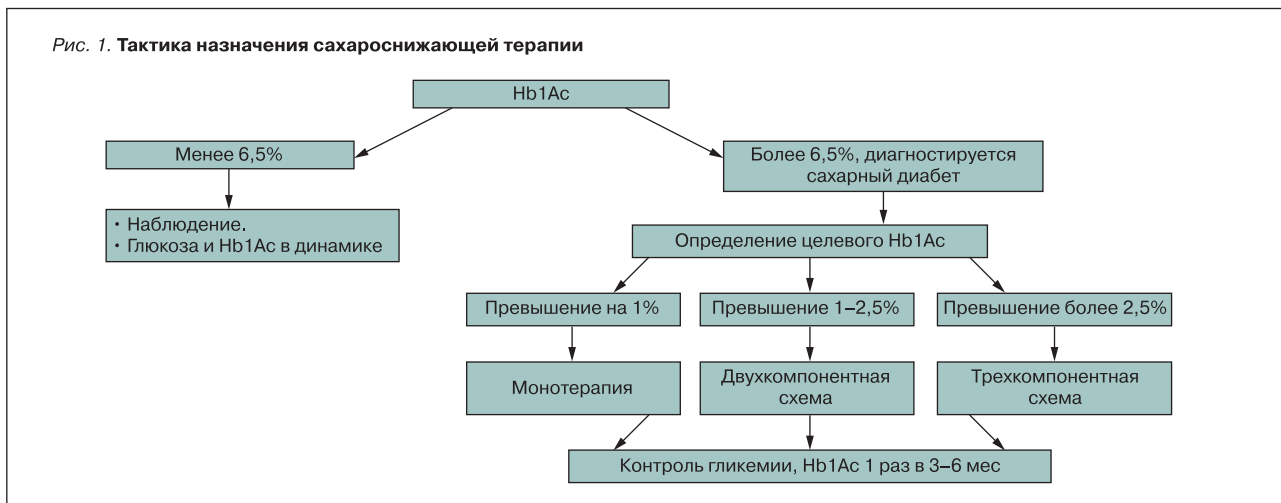
4. СД диагностирован до лечения коронавирусной инфекции, в ходе лечения пациент переведен на инсулинотерапию. Необходимые меры:

- исследование уровня HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- контроль гликемии ежедневно (целевой диапазон: 6,5–7 ммоль/л натощак и 9–9,5 ммоль/л через 2 ч после еды у лиц молодого и среднего возраста и 7,5–8 ммоль/л натощак и 10–10,5 ммоль/л через 2 ч после еды у лиц пожилого возраста/функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно-сосудистое заболевание);
- при превышении целевого диапазона уровня глюкозы – титрация доз инсулина под контролем гликемии. При недостижении целевого диапазона гликемии натощак – увеличение дозы инсулина пролонгированного действия на 2 ЕД каждые 2 дня, при превышении гликемии после еды – увеличение дозы инсулина короткого действия;
- при стойком достижении целевого значения гликемии, нормализации сатурации, печеночных ферментов – пробный перевод пациента на пероральные сахароснижающие средства.

5. Гипергликемия выявлена впервые после завершения коронавирусной инфекции. Необходимые меры:

- исследование уровня HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- при превышении HbA1c до 6,5% – модификация образа жизни, динамическое наблюдение;
- при превышении HbA1c более 6,5% диагностируется СД;
 - назначение сахароснижающей терапии;
 - контроль гликемии ежедневно (целевой диапазон: 6,5–7 ммоль/л натощак и 9–9,5 ммоль/л через 2 ч после еды у лиц молодого и среднего возраста и 7,5–8 ммоль/л натощак и 10–10,5 ммоль/л через 2 ч после еды у лиц пожилого возраста/функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно-сосудистое заболевание);
 - при превышении целевого HbA1c более чем на 1% – назначение пероральной сахароснижающей

Рис. 1. Тактика назначения сахароснижающей терапии



щей монотерапии, на 1–2,5% – двухкомпонентной схемы, более чем на 2,5% – трехкомпонентной схемы или инсулинотерапии (рис. 1).

ВЫБОР САХАРОСНИЖАЮЩЕГО СРЕДСТВА

Бигуаниды (метформин)

Метформин – наиболее часто применяемый препарат для лечения СД в России. Также он зарегистрирован в нашей стране для лечения предиабета при неэффективности модификации образа жизни. Большое количество пациентов на данный момент получают препараты метформина как в монотерапии, так и в составе комбинированных препаратов. В соответствии с инструкцией метформин должен быть отменен при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг), печеночной недостаточности; остром коронарном синдроме; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме; ацидозе любого генеза. При возникновении в процессе коронавирусной инфекции снижения сатурации, повышения печеночных ферментов или снижения СКФ, а также при тошноте, рвоте или диарее метформин должен быть отменен из-за риска лактатацидоза [13]. В то же время последние исследования показывают, что метформин может иметь положительное влияние на прогноз пациентов с СД и COVID-19 инфекцией [14].

Метформин может быть возвращен в схему терапии при снижении уровня печеночных ферментов до 3 норм, отсутствии данных в пользу дыхательной недостаточности. Также при решении о возвращении в схему лечения этого лекарственного средства должна проводиться оценка уровня СКФ.

Препараты сульфонилмочевины (гликлазид, гликлазид с модифицированным высвобождением, глимепирид, гликвидон, глибенкламид и аналоги)

На территории России применяются в монотерапии и в комбинации с метформином. Эта

группа препаратов характеризуется быстрым развитием сахароснижающего эффекта, однако при их приеме существует риск гипогликемии, быстрого развития резистентности, прибавки массы тела; кроме того, отсутствуют однозначные данные по сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины. В остром периоде коронавирусной инфекции применение препаратов сульфонилмочевины ограничено ввиду сниженного аппетита у пациентов, а также рвоты, что может усиливать риск гипогликемических состояний. В постковидном периоде при назначении препаратов этого класса следует помнить о снижении инсулинорезистентности в динамике и потребности в сахароснижающих средствах. Необходим ежедневный контроль гликемии при возникновении гипогликемических состояний, адаптация дозы препаратов сульфонилмочевины.

Применение препаратов сульфонилмочевины в постковидном периоде возможно при сохраненном аппетите, возможности самостоятельного питания. Следует предупредить пациента о возможном снижении гликемии ввиду уменьшения инсулинорезистентности, требуется соблюдение навыков профилактики гипогликемических состояний и ежедневный контроль гликемии.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин)

Дипептидилпептидаза имеет большое значение в регуляции обмена глюкозы в организме. Повышение активности дипептидилпептидазы вызывает нарушение инкретинового ответа. Кроме того, дипептидилпептидаза 4-го типа играет важную роль в иммунной системе, поскольку служит маркером активированных Т-лимфоцитов и регулятором экспрессии многих хемокинов, таких как CCL5, CXCL12, CXCL2 [15].

На основании сообщений об инфекциях верхних дыхательных путей были высказаны опасения по поводу увеличения риска вирусных инфекций

на фоне применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) [16]. Однако в клинических исследованиях связи между использованием иДПП-4 и риском развития внебольничных пневмоний у пациентов с СД 2-го типа показано не было [17]. В исследованиях *in vitro* лечение ситаглиптином, вилдаглиптином или саксаглиптином не блокировало вход коронавируса в клетки [18].

На данный момент прием иДПП-4 у пациентов с СД 2-го типа на фоне лечения COVID-19 считается абсолютно безопасным [19, 20]. В ретроспективном исследовании, выполненном в Северной Италии, лечение ситаглиптином во время госпитализации по поводу коронавирусной инфекции было связано со снижением смертности и улучшением клинических исходов у таких пациентов [21]. Использование иДПП-4 представляется весьма эффективным и безопасным как в период острой коронавирусной инфекции, так и в постковидном периоде. Прием этого класса препаратов сопряжен с низким риском гипогликемических состояний, что немаловажно в период уменьшения инсулинорезистентности и снижения дозы ГКС, а также не влияет на массу тела. Для большинства иДПП-4 возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек. При СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² требуется коррекция дозы препаратов группы иДПП-4, кроме линаглиптина.

Применение иДПП-4 безопасно удобно в постковидном периоде и не сопряжено с набором веса и повышенным риском гипогликемических состояний.

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) представлены 6 препаратами (эксенатид, эксенатид пролонгированного действия, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид) и нашли широкое применение в качестве высокоэффективных сахароснижающих средств с рядом плейотропных эффектов. В ряде крупных исследований доказаны кардиопротективные свойства лираглутида, дулаглутида и семаглутида и их способность влиять на сердечно-сосудистые исходы, в первую очередь за счет снижения числа нефатальных инфарктов и инсультов. В качестве еще одного плейотропного эффекта отмечено влияние аГПП-1 на иммунную функцию и воспалительные процессы [22, 23].

У людей рецепторы ГПП-1 широко распространены в различных клетках и органах, в том числе в почках, легких, сердце, эндотелиальных клетках и нервных клетках. Применение аГПП-1 снижает производство противовоспалительных цитокинов и инфильтрацию иммунными клетками печени и почек, легких, головного мозга и органов сердечно-сосудистой системы [24, 25].

Люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек (ХБП) находятся в группе максимально высокого риска по тяжелому течению COVID-19 [26]. Препараты

класса аГПП-1 (лираглутид, семаглутид и дулаглутид) обладают нефропротективными свойствами и могут применяться до стадии ХБП 4. Стратегия кардиоренальной протекции у людей с высоким риском заражения SARS-CoV-2 представляется абсолютно необходимой.

Более того, пациенты с COVID-19 и ожирением подвержены более тяжелому течению заболевания и имеют больший риск попадания на ИВЛ и развития ОРДС. аГПП-1 обладают способностью снижать вес и, вероятно, играют важную роль в профилактике тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [27]. Однако инициировать терапию этими препаратами в острых или критических ситуациях (например, при тяжелом COVID-19) не рекомендуется, потому что из-за медленной титрации дозы им потребуется время, чтобы развить свои основные эффекты, а также ввиду риска диспепсических расстройств (тошноты и рвоты), которые могут усугубить обезвоживание.

В период восстановления и сохранения постковидной гипергликемии аГПП-1 представляются перспективной группой сахароснижающих препаратов в силу низкого риска гипогликемических состояний, наличия кардио- и нефропротективных свойств.

Ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин)

Ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) воздействуют на почки, снижая уровень глюкозы за счет уменьшения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, и используются для лечения СД 2-го типа, а также сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса у пациентов без СД. Применение иНГЛТ-2 уменьшает уровни экспрессии мРНК некоторых цитокинов и хемокинов, таких как ФНО, ИЛ-6 и хемоаттрактант моноцитов [28]. Вместе с тем лечение иНГЛТ-2 может вызывать эугликемический кетацитоз [29], особенно у тяжелобольных.

Важно отметить, что иНГЛТ-2 оказывают диуретический эффект за счет усиления экскреции глюкозы и натрия, что приводит к осмотическому диурезу и, возможно, обезвоживанию.

Таким образом, использование иНГЛТ-2 может быть затруднено у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, и требует тщательного контроля кислотно-щелочного состояния крови и водно-электролитного баланса. Также ограничением к назначению иНГЛТ-2 может быть снижение СКФ менее 45–30 мл/мин/м².

Применение иНГЛТ-2 при тяжелом течении коронавирусной инфекции не показано. Если пациент находился на иНГЛТ-2, целесообразно его перевод на инсулинотерапию или препараты с меньшим риском развития дегидратации и кетоацидоза. В то же время при лечении постковидной гипергликемии использование иНГЛТ-2 является

перспективным и обоснованным. Отметим, что у эмпаглифлозина, дапаглифлозина, канаглифлозина доказано наличие кардио- и ренопротективных свойств. Препарат класса иНГЛТ-2 может быть возвращен в схему лечения пациента или назначен впервые при достаточном потреблении пациентом жидкости, СКФ более 30 мл/мин и под контролем кетонурии.

иНГЛТ-2 представляются перспективными и приоритетными препаратами при лечении постковидной гипергликемии ввиду их доказанных кардио- и нефротропных свойств, низкого риска гипогликемических состояний. Однако для эффективного и безопасного назначения должны быть соблюдены ряд условий: возможность адекватной гидратации, отсутствие кетонурии, СКФ более 30–45 мл/мин в зависимости от выбранного препарата, возможность адекватного соблюдения личной гигиены.

Инсулинотерапия

При лечении коронавирусной инфекции многим пациентам требуется перевод на инсулин как на самое физиологичное и легкоуправляемое сахароснижающее средство. Дозы инсулина, применяемые в течение острого периода коронавирусной инфекции, представляются весьма высокими. В остром периоде рациональная инсулинотерапия базируется на весе пациента и его соматической патологии.

Общая доза инсулина составляет:

- 0,2 ЕД/кг у пациентов с предшествующей панкреатэктомией, 0,3 ЕД/кг у пациентов с острым заболеванием почек, травмой, ХБП, терминальной стадией почечной недостаточности, печеночной недостаточностью, недоедающих или пожилых пациентов;
- 0,4 ЕД/кг у пациентов с СД 1-го типа, у пациентов с СД 2-го типа и индексом массы тела (ИМТ) <30, не получавших инсулин;

- 0,5 ЕД/кг у пациентов с СД 2-го типа и ИМТ > 30, ранее не получавших инсулин;
- 0,6 ЕД /кг у пациентов с СД 2-го типа, применяющих инсулин, у пациентов с СД 2-го типа, получающих ГКС.

Если требуется введение ГКС пациентам, уже получающим инсулин, оправдано увеличение дозы инсулина на 20%. Если преднизолон или гидрокортизон применяются утром, дозу коротко действующего инсулина следует увеличить на 20%, разделив на 3 приема пищи. При использовании ГКС длительного действия, таких как дексаметазон, доза инсулина как пролонгированного, так и быстрого действия должна быть увеличена на 10%.

Контроль гликемии стоит проводить ежедневно. Если глюкоза крови выше индивидуального целевого диапазона, показано повышение дозы инсулина на 10%. Однако если уровень глюкозы в крови составляет менее 5 ммоль/л, то доза должна быть снижена на 10%. В постковидном периоде потребность в инсулине прогрессивно снижается, что может стать причиной тяжелых гипогликемических состояний. Именно в постковидном периоде требуется ежедневное исследование уровня глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды с ежедневной адаптацией доз инсулина. Пациент должен быть обучен принципам самоконтроля, технике профилактики гипогликемических состояний. Пациенты на инсулинотерапии в постковидном периоде должны иметь возможность коррекции доз инсулина и регулярных консультаций лечащего врача. В этом аспекте перспективным представляется создание телемедицинских консультаций и применение онлайн-технологий.

Принципы применения сахароснижающих средств в постковидном периоде обобщены в таблице.

Таблица. Применение сахароснижающих средств в постковидном периоде

Группа сахароснижающих средств	Острое течение	Long-COVID	Комментарий
Инсулин	+		Может быть добавлен или увеличен для улучшения гликемического контроля
Метформин	–	+/-	Риск лактацидоза, тошноты, усугубления рвоты или диареи. Противопоказан при гипоксии любого генеза
Препараты сульфонилмочевины	+/-	+/-	Риск гипогликемии. Отмена при плохом аппетите
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	+	+	Не применяется при сердечной недостаточности III–IV функционального классов
Агонисты глюкагоноподобного пептида 1	+/-	+	Могут усиливать тошноту, рвоту или диарею
Ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа	–	+	Риск гипотонии и зугликемического диабетического кетоацидоза. Рассмотреть возможность отмены при недостаточном потреблении жидкости

Патология щитовидной железы в постковидном периоде: тактика ведения

В настоящее время нет достаточных данных о влиянии SARS-CoV-2 на щитовидную железу. Рецепторы АПФ2 определяются и в этой железе [30].

В нескольких работах описывается начало подострого тиреоидита у пациентов с диагнозом COVID-19 [31, 32]. Учитывая, что этиологию подострого тиреоидита связывают с вирусными инфекциями, не удивительно, что SARS-CoV-2 может быть его причиной.

Функцию щитовидной железы не следует оценивать во время тяжелого клинического течения заболевания. При тяжелом соматическом состоянии пациента отмечаются снижение уровня свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) и низкий или низконормальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [33]. Ретроспективный анализ функции щитовидной железы у госпитализированных пациентов с умеренным тяжелыми симптомами COVID-19 обнаружено снижение ТТГ и общего Т3 по сравнению с пациентами, у которых нет COVID-пневмонии. Степень снижения ТТГ и общего Т3 коррелировала с тяжестью заболевания, тогда как уровень Т4 существенно не отличался от контрольной группы. После выздоровления показатели функции щитовидной железы нормализовались у всех пациентов [34].

В литературе есть публикации, свидетельствующие о развитии тиреоидита после завершения острой коронавирусной инфекции. Так, в ретроспективном исследовании из 287 пациентов, госпитализированных с SARS-CoV-2, частота тиреотоксикоза составила 20,2%. Присутствия антител к рецептору ТТГ обнаружено не было, и наличие токсикоза было напрямую связано с повышением ИЛ-6 [35].

Развитие тиреоидита возможно даже в отсутствие исходно существующего заболевания щитовидной железы. Деструктивный тиреоидит имеет двухфазное течение. В первой фазе происходит деструкция тироидного эпителия и развивается тиреотоксикоз, во вторую фазу, наступающую через 2–3 мес, возникает транзиторный гипотиреоз, который у 20–30% пациентов может переходить в стойкий гипотиреоз. Учитывая, что в постковидном периоде преобладают жалобы на слабость, утомляемость, сонливость, учащенное сердцебиение, обязательно следует проводить дифференциальный диагноз с патологией щитовидной железы. В этой ситуации требуется исследование уровня ТТГ.

В литературе описаны развития аутоиммунных заболеваний (антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тромбоцитоз, гемолитическая анемия, синдром Гийен–Барре) у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Аутоиммунные

заболевания щитовидной железы были описаны как осложнения COVID-19, даже у пациентов с легкими его проявлениями [36, 37].

При выявлении жалоб на слабость, утомляемость, сонливость, нарушение памяти, отечность, бессоницу, тревожность, угашенное сердцебиение, одышку требуется определение уровня ТТГ.

При повышении ТТГ более 10 мМЕ/л диагностируется манифестный гипотиреоз и назначается терапия левотироксином из расчета 1,6 мкг/кг; для людей, имеющих сердечно-сосудистую патологию, расчетная доза препарата составляет 0,9 мкг на 1 кг веса. При повышении ТТГ менее 10 мМЕ/л необходимо исследование свободного Т4. При нормальном уровне свободного Т4 и ТТГ в диапазоне 4–10 мМЕ/л диагностируется субклинический гипотиреоз и рекомендуется контроль ТТГ через 3 мес. Если уровень ТТГ находится в диапазоне от 4,0–10 мМЕ/л и при этом определяется низкий уровень свободного Т4, необходимо назначение препаратов левотироксина исходя из расчетной дозы 0,9 мкг на 1 кг веса с обязательным контролем ТТГ через 3 мес.

При снижении уровня ТТГ стоит проводить дифференциальный диагноз между медикаментозным тиреотоксикозом, подострым тиреоидитом, деструктивным тиреоидитом, многоузловым токсическим зобом, диффузным токсическим зобом (рис. 2).

При выявлении сниженного ТТГ в сочетании с сохраняющимся повышением температуры до 38–38,5 °С, болями в горле стоит проводить дифференциальный диагноз с подострым тиреоидитом. К признакам последнего относятся:

- СОЭ более 30–40 мм/ч без сдвига лейкоцитарной формулы;
- повышение СРБ;
- низкий индекс захвата при сцинтиграфии;
- положительная проба Крайя.

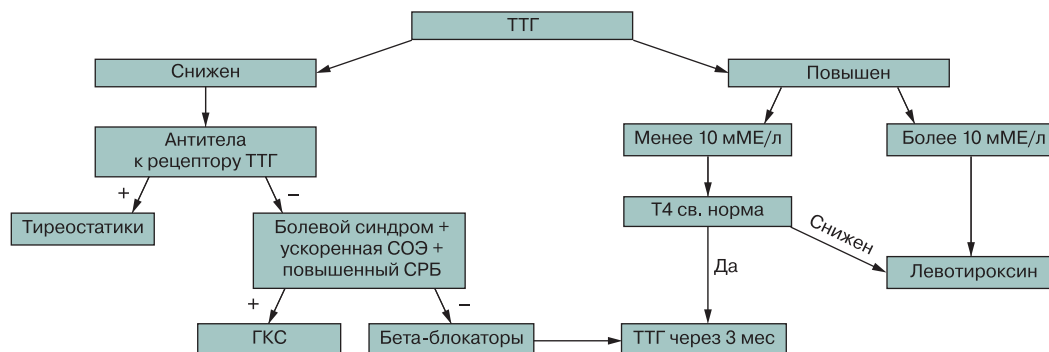
Также требуется консультация эндокринолога.

Лечение патологии щитовидной железы в постковидном периоде включает:

- применение НПВП;
- применение бета-блокаторов;
- применение ГКС (преднизолона) в стартовой дозе 20–30 мг со снижением дозы после достижения клинического регресса симптоматики и нормализации скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня СРБ;
- контроль ТТГ каждые 3 мес.

При сочетании снижения ТТГ, увеличения свободного Т3, свободного Т4, повышения антител к рецептору ТТГ и/или повышения индекса захвата технетрила при сцинтиграфии щитовидной железы диагностируется диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса). Требуется консультация эндокринолога. Лечение проводится тиреостатическими препаратами.

Рис. 2. Диагностический алгоритм при изменении уровня тиреотропного гормона



Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГКС – глюкокортикостероиды; Т4 св. – тироксин свободный.

При снижении ТТГ с высоким или высоконормальным уровнем Т3 и Т4 и отсутствием антител к рецептору ТТГ и низким индексом захвата радиофармпрепарата при скинтиграфии устанавливается диагноз деструктивного тиреоидита. Такая ситуация наиболее типична для постковидного синдрома. В этом случае проводится симптоматическая терапия, назначение тиреостатиков не требуется.

ПОРАЖЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

У пациентов с тяжелым течением заболевания, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, в настоящее время используют ГКС. С одной стороны, лечение ГКС может вызвать симптомы ятрогенного синдрома Кушинга (ятрогенный гиперкортицизм), с другой – после отмены препарата из-за подавления оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» может развиваться вторичная надпочечниковая недостаточность. Последняя потенциально способна увеличить риск заболеваемости и смертности. Кроме того, совместное применение ГКС с ингибиторами ферментов цитохрома P4503A (например, с антиретровирусными препаратами) может продлевать период их полувыведения и приводить к более длительному подавлению оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [38].

У пациентов, перенесших COVID-19 и длительно получавших ГКС, при предъявлении жалоб на слабость, снижение АД, нарушение концентрации внимания, диарею, потерю веса, тошноту, рвоту, боли в животе требуется исключить надпочечниковую недостаточность. Необходимо исследование натрия, кортизола в утренней сыворотке крови, исследование кортизола крови после стимуляции синтетическим адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

Распознать вторичный гипокортицизм зачастую непросто. Симптомы, возникающие при вторичной надпочечниковой недостаточности, такие как

утомляемость, гипотония, потеря веса, тошнота, рвота, боли в животе, абсолютно неспецифичны и могут быть приняты за симптомы, вызванные тяжелым инфекционным заболеванием. Более того, у ослабленных пациентов отмена стероидов может также спровоцировать надпочечниковый криз, который представляет собой опасное для жизни осложнение. В этом случае следует подозревать надпочечниковую недостаточность, особенно при низкой концентрации натрия (<135 мЭкв /л), и диагностировать ее на основании уровней кортизола в утренней сыворотке <80 нмоль /л или пика кортизола <550 нмоль/л после стимуляции синтетическим АКТГ. Измерение кортизола следует отложить по крайней мере на одну неделю после снижения дозы ГКС и полной их отмены [39].

Распространенность надпочечниковой недостаточности после приема ГКС неизвестна. При этом, как правило, краткосрочное (<3 нед) лечение этими препаратами не приводит к подавлению оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники».

Следовательно, у пациентов, получавших высокие дозы ГКС в процессе лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, требуется постепенное снижение их дозировки. Если в период снижения дозы происходят стрессовые события (инфекционное заболевание, травма или операция), дозу необходимо увеличить. Физиологическая концентрация глюкокортикоидов поддерживается с помощью преднизолона в дозировке 5,0–7,5 мг/сут, гидрокортизона 20 мг/сут (разделенного на 2–3 приема) или ацетата кортизола 25 мг/сут (разделенного на 2 приема). Из-за короткого периода полувыведения гидрокортизон обычно способствует более быстрому восстановлению функции гипоталамогипофизарной системы.

Отмена ГКС должна проводиться медленно, с постепенным снижением дозы. При подтверждении вторичной надпочечниковой недостаточности следует продолжить применение ГКС (гидрокортизона или кортизола ацетата) с постепенной их отменой.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019; S1-1: 1-144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Sakharunnyy diabet = Diabetes mellitus. 2019; S1-1: 1-144 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Kwok S., Adam S., Ho J.H. et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes.* 2020; 10(6): e12403. <https://dx.doi.org/10.1111/cob.12403>.
3. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(3): 141-54. <https://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
4. Schuetz P., Castro P., Shapiro N.I. Diabetes and sepsis: Preclinical clinical relevance. *Diabetes Care.* 2011; 34(3): 771-78. <https://dx.doi.org/10.2337/dc10-1185>.
5. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based. *J Virol.* 2020; 94(7): e00127-20. <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
6. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
7. Kusmartseva I., Wu W., Syed F. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020; 32(6): 1041-51.e6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.005>.
8. Muller J.A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021; 3(2): 149-65. <https://dx.doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1>.
9. Alessi J., de Oliveira G.B., Schaan B.D., Telo G.H. Dexamethasone in the era of COVID-19: Friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 80. <https://dx.doi.org/10.1186/s13098-020-00583-7>.
10. Ruzzin J., Wagman A.S., Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia.* 2005; 48(10): 2119-30. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1886-0>.
11. Hwang J.L., Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014; 30(2): 96-102. <https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2486>.
12. Khunti D.A.K., Nafilyan V., Maddox T. et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: A retrospective cohort study. *medRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>.
13. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(4): 395-403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>.
14. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: from cellular mechanism to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020; 46(6): 423-26. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006>.
15. Metzemaekers M., Van Damme J., Mortier A. Regulation of chemokine activity – a focus on the role of dipeptidyl peptidase IV/CD26. *Front Immunol.* 2016; 7: 483. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00483>.
16. Willemsen M.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Straus S.M. et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: A disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care.* 2011; 34(2): 369-74. <https://doi.org/10.2337/dc10-1771>.
17. Gorricho J., Garjon J., Alonso A. et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: A nested case control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(9): 2034-44. <https://doi.org/10.1111/bcp.13288>.
18. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus – EMC. *Nature.* 2013; 495(7440): 251-54. <https://doi.org/10.1038/nature12005>.
19. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: The CORONADO study. *Diabetologia.* 2020; 63(8): 1500-15. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>.
20. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162: 108125. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>.
21. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R. et al. Linagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: A multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care.* 2020; 43(12): 2999-3006. <https://doi.org/10.2337/dc20-1521>.
22. Hogan A.E., Gaoatswe G., Lynch L. et al. Glucagon-like peptide 1 analogue glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2014; 57(4): 781-84. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3145-0>.
23. Yusta B., Baggio L.L., Koehler J. et al. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. *Diabetes.* 2015; 64(7): 2537-49. <https://doi.org/10.2337/db14-1577>.
24. Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3(3): 153-65. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.004>.
25. Lim S., Kim K.M., Nauck M.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: Class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol Metab.* 2018; 29(4): 238-48. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.011>.
26. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
27. Stoian A.P., Papanas N., Prazny M. et al. Incretin-based therapies role in COVID-19 era: evolving insights. *Evolving insights. J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020; 25(6): 494-96. <https://doi.org/10.1177/1074248420937868>.
28. Garvey W.T., Van Gaal L., Leiter L.A. et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018; 85: 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.002>.
29. Hahn K., Ejaz A.A., Kanbay M. et al. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: Potential mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(12): 711-12. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.159>.
30. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1): 45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.

31. Brancatella A., Ricci D., Viola N. et al. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(7): dgaa276. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>.
32. Ippolito S., Dentali F., Tanda M.L. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43(8): 1171–72. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01312-7>.
33. Fliers E., Bianco A.C., Langouche L., Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(10): 816–25. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00225-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00225-9).
34. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: A retrospective study. *Thyroid.* 2021; 31(1): 8–11. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>.
35. Lania A., Sandri M.T., Cellini M. et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020; 183(4): 381–87. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>.
36. Tee L.Y., Harjanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021; 62(5): 265. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020106>.
37. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: Report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43(10): 1527–28. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01366-7>.
38. Epperta N., McKiernan F. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *Springerplus.* 2015; 4: 455. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1218-x>.
39. Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro M. et al Towards the tailoring of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43(5): 683–96. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01146-y>.

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Предполагается, что развитие пищеварительных симптомов длительно текущего коронавирусного синдрома определяется комбинацией факторов: прямым влиянием вируса на рецепторы кишечных эпителиоцитов АПФ 2 и вирус-ассоциированным изменением кишечного микробиома с развитием дисбиотических процессов, повреждением слизистых оболочек системной и местной гипериммунной реакцией, тромботическими процессами, влиянием антибактериальных и других препаратов, применяющихся в комплексной терапии COVID-19 [1–7].

Исходом всех вышеназванных причин становится повышение проницаемости слизистых оболочек кишечника, которое влечет за собой проникновение вируса в регионарные лимфатические узлы и его персистенция в них с развитием хронического воспалительного процесса; возможна вторичная вирусемия через систему портальной вены [8, 9]. Длительное персистирование вируса в пределах ЖКТ доказывается выделением вирусных частиц SARS-CoV с калом у пациентов, имеющих симптомы лонг-ковида, в течение 1,5 мес после

получения отрицательных ПЦР-тестов материалов носоглотки [10].

Немаловажный механизм развития абдоминальной боли при длительно текущей коронавирусной инфекции связан с нарушением нервной регуляции стенки кишечника (следствие как прямого воздействия вируса, так и вирус-ассоциированных процессов) и развитием спастических процессов [6].

Тошнота, дисгевзия, анорексия и другие явления, прямым или косвенным образом связанные с поражением ЦНС, могут быть объяснены высокой экспрессией рецептора АПФ 2 в стволе головного мозга [11].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным мировой литературы, распространенность лонг-ковида у пациентов, имевших легкое течение инфекции и получавших амбулаторное лечение, составило 35% от общего количества учтенных лиц. После тяжелой или среднетяжелой степени заболевания на 60-й день после выписки 85% пациентов имели хотя бы один остаточный симптом коронавирусной инфекции [12–14].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

В МКБ-10 лонг-ковид встречается как «Состояние после COVID-19» («Post COVID-19 condition»), код – U09.9.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы лонг-ковида могут носить непрерывный, рецидивирующий либо ремиттирующий характер [15]. Среди независимых факторов риска развития длительно текущей коронавирусной инфекции упоминаются женский пол, пожилой возраст, ожирение, сопутствующие психические расстройства и другие хронические заболевания, тяжелое течение острого периода COVID-19 и поступление в ОРИТ [16]. Однако почти 20% случаев лонг-ковида приходится на взрослых в возрасте от 18 до 34 лет без хронических заболеваний [17].

К наиболее частым остаточным симптомам коронавирусной инфекции относятся длительная усталость, кашель, одышка, стеснение в груди, затруднение концентрации внимания, артралгии, нарушение обоняния и головная боль [18]. Основные гастроинтестинальные жалобы в лонг-ковидный период можно объединить в два главных клинических синдрома: желудочно-кишечный и гепатобилирный, для которых характерны дискомфорт в животе, диарея, запор, рвота, тошнота, желтуха, повышение печеночных трансаминаз [19].

- Частота появления желудочно-кишечных симптомов в течение лонг-ковидного периода зависит от тяжести течения острой инфекции COVID-19 [20].

Комментарии: согласно данным ученых из китайского Уханя, уровни воспалительных маркеров при остром заболевании положительно коррелировали с диареей в первые 12 нед после выписки [20].

- Наиболее распространенные гастроэнтерологические симптомы длительно текущей коронавирусной инфекции – диарея и боль в животе [21].

Комментарии: по результатам наблюдения специалистов колумбийского Центра исследований аутоиммунных заболеваний, максимальное значение распространенности диареи составило 56,1% у больных, перенесших тяжелую форму течения COVID-19 (среднее значение – 40%). Боль в животе у ранее тяжелобольных пациентов с новой коронавирусной инфекцией встречалась в 40% случаев (среднее значение – 24%) [21]. Следует дифференцировать антибиотико-ассоциированную диарею, обусловленную терапией вторичных бактериальных осложнений вирусной инфекции, и первичную вирусную диарею в связи с различными подходами к их лечению.

Длительно текущий коронавирусный синдром верхних отделов желудочно-кишечного тракта

- COVID-19 может нарушать работу верхнего пищеводного сфинктера и усугублять рефлюкс [22].

Комментарии: нарушение местной нейрогуморальной регуляции и проницаемости слизистых оболочек распространяется по всей длине ЖКТ, затрагивая, помимо прочего, его верхние отделы. Часто больные жалуются на появление изжоги, отрыжки, сухого кашля, изменения голоса и в редких случаях тошноты и рвоты [22]. Также отмечено, что пациенты с ранее имевшейся гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) после перенесенной новой коронавирусной инфекции могут иметь более выраженную симптоматику и значимые эндоскопические изменения [23]. Распространенность ГЭРБ после перенесенного вируса COVID-19 выше, чем в общей популяции [22].

- Вирусный гастроэнтерит – одна из наиболее частых форм развития лонг-ковид-синдрома [24].

Комментарии: острый инфекционный гастроэнтерит бактериальной, протозойной и вирусной природы является в настоящее время самым сильным известным фактором риска развития синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсии. Факторы риска постинфекционных функциональных синдромов включали женский пол, тяжелый энтерит, наличие психологического дистресса и применение антибиотиков во время инфекции [24].

- Язвенная болезнь желудка в период длительно текущего коронавирусного синдрома может иметь ишемическую природу [25].

Комментарии: ишемическая этиология язвенной болезни согласуется с терминальной васкуляризацией желудка на уровне желудочного дна и усилением тромботических явлений у пациентов с COVID-19 [25].

Длительно текущий коронавирусный синдром нижних отделов желудочно-кишечного тракта

- Функциональная диспепсия и СРК – наиболее важные независимые факторы, связанные с развитием желудочно-кишечных симптомов у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 [26, 27].

Комментарии: способность вируса SARS-CoV-2 поражать ЖКТ, кроме ассоциированного с пандемией стресса, создают предпосылки для роста распространенности функциональных заболеваний ЖКТ в популяции, что подтверждается результатами проводимых исследований [27]. По данным ученых из США, 87,4% пациентов, выздоровевших после COVID-19, сообщили о персистенции по крайней мере одного симптома, включая симптомы со стороны ЖКТ (дисгевзия, снижение аппетита, диарея). Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% переболевших при оценке состояния спустя 60 дней после начала заболевания [28].

- Риск COVID-19 у пациентов со стероидо-независимыми воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) не выше, чем у населения в целом [29].

Комментарии: вместе с тем пациенты, получающие стероиды, как правило, нуждаются в более частой госпитализации, интенсивной терапии и использовании аппарата искусственной вентиляции легких [29].

- У пациентов с COVID-19 наблюдаются значительные изменения в фекальных микробиомах во время госпитализации [30].

Комментарии: дисбактериоз кишечника сохраняется даже после клиренса SARS-CoV-2 (определяемого по мазкам с горла) и разрешения респираторных симптомов. Изменения фекальной микробиоты связаны с тяжестью течения инфекции COVID-19 [30].

Длительно текущий коронавирусный синдром гепатобилиарной системы

Возможные повреждения печени: острый гепатит, обострение хронического заболевания печени, лекарственная гепатотоксичность.

- Изменения биохимических показателей печени являются частым проявлением коронавирусной инфекции (COVID-19), но обычно носят временный характер и проходят по мере выздоровления [31].

Комментарии: частота поражения печени колеблется от 14,8 до 53%, что в основном связано с аномальными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ), сопровождаемыми незначительным повышением уровня билирубина. Альбумин снижается в тяжелых случа-

ях, его уровень составляет около 26,3–30,9 г/л [31]. Гипоальбуминемия считается индикатором длительного COVID-19 [32]. Большинство пациентов с COVID-19 имеют лихорадку, многие из них принимают жаропонижающие и обезболивающие средства, содержащие парацетамол, который, как известно, вызывает повреждение печени. Передозировка этими препаратами также может привести к повреждению печени [33].

- Пациенты с вирусными гепатитами в анамнезе более склонны к развитию повреждения печени [34].

Комментарии: усиление гепатотоксичности связано с усилением репликации вирусов гепатитов В и С во время SARS-CoV-инфекции [35].

- Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), ассоциированным с сопутствующими заболеваниями (диабетом, АГ, сердечно-сосудистыми нарушениями), подвержены высокому риску заражения SARS-CoV и развитию тяжелой формы COVID-19 [36].

Комментарии: кроме этого, к группе риска относятся больные, перенесшие трансплантацию печени и получающие иммуносупрессанты, пациенты с циррозом печени, наличием острой печеночной недостаточности на фоне хронической, гепатоцеллюлярной карциномой, иммунодефицитным состоянием.

- Холангиопатия после COVID-19 – особая форма поражения печени, которая рассматривается как вариант вторичного склерозирующего

холангита у пациентов после перенесенной тяжелой формы коронавирусной инфекции [37–38].

Комментарии: почти во всех случаях клиническая картина холангиопатии наблюдается после выздоровления от COVID-19, что привело к появлению термина «пост-COVID-19-холангиопатия». Это позднее осложнение тяжелой формы COVID-19, которое может привести к повреждению желчевыводящих путей и печеночной недостаточности [39].

ЛЕЧЕНИЕ

• С учетом дисбиотических изменений в кишечнике в схемы лечения длительно текущего коронавирусного синдрома необходимо включать пробиотические препараты [40].

Комментарии: эубиотический комплекс Бифиформ, в составе которого содержится комбинация штамма *Enterococcus faecium* ENCfa-68 и *Bifidobacterium longum* BB-46, оказывает нормализующее действие на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника. Действие препарата обусловлено как непосредственным прямым эффектом входящих в его состав компонентов (высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов), так и опосредованным в виде стимуляции местного кишечного звена иммунитета (активация синтеза IgA, индукция синтеза эндогенного интерферона). *Bifidobacterium longum* обладает высокой выживаемостью в кишечнике человека и высокой скоростью роста. Включение в состав препарата апатогенного энтерококка *Enterococcus faecium*, колонизирующего в норме тонкий кишечник, позволяет оказывать положительное воздействие на состояние и пищеварительные функции не только толстого, но и тонкого кишечника [64]. В клиническом плацебо-контролируемом исследовании в результате 14-дневного курса приема пробиотика Бифиформ при СРК у 70,8% больных было достигнуто восстановление эубиоза тонкой кишки и уменьшение симптомов заболевания [62]. Штамм *Enterococcus faecium* SF 68 (ENCfa-68) включен в рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации по применению

пробиотиков с уровнем доказательности 1b при лечении острой диареи у взрослых и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи (уровень доказательности 1 – высокий (не вызывающий сомнений); b – уровень рекомендации, основанный на доказанной эффективности) [63].

В работе Wunderlich P.F. et al. представлены результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, которые показали эффективность перорального приема препарата, содержащего *Enterococcus faecium* SF 68, как для уменьшения развития диареи в период приема антибиотиков, так и в лечении острой диареи [65].

Еще в одном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что применение пробиотического комплекса, содержащего комбинацию штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, по 1 капсуле 2 раза/сут в течение 4 нед сопровождалось устранением синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и уменьшением выраженности клинических симптомов СРК. Пробиотический комплекс, содержащий комбинацию штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, включен в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного сообщества по изучению микробиома человека [41–43]. Продемонстрирована эффективность применения комбинации штаммов *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium* (Бифиформ) для коррекции дисбиотических расстройств (табл.).

Возможно применение пробиотического комплекса, содержащего высокую дозу *Lactobacillus rhamnosus* GG (Комплинекс, 10 млрд КОЕ в одной капсуле), витамины группы В и цинк, которые необходимы для поддержки организма в периоде восстановления после перенесенных инфекций. *Lactobacillus rhamnosus* GG восстанавливает микрофлору кишечника и барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, оказывает иммуномодулирующее действие. Цинк поддерживает функционирование иммунной системы и защищает клетки от окислительного повреждения; витамины группы В принимают уча-

Таблица. Пробиотики, зарегистрированные как лекарственные препараты

Препарат	Состав	Лекарственная форма	Доза, способ	Показания к применению
Бифиформ®	В одной кишечнорастворимой капсуле содержится: <i>Enterococcus faecium</i> ENCfa-68 не менее 1×10^7 КОЕ; <i>Bifidobacterium longum</i> BB-46 не менее 1×10^7 КОЕ; закваска дрожжевая 17,5 мг; рожкового дерева бобов камедь 12,5 мг	Капсулы кишечнорастворимые	Внутрь, при острой диарее – по 1 капсуле 4 раза/сут до нормализации стула. Затем прием препарата необходимо продолжить в дозе 2–3 капсулы/сут до полного исчезновения симптомов. Для нормализации микрофлоры кишечника и поддержки иммунной системы препарат назначают в дозе 2–3 капсулы/сут в течение 10–21 дня	Антибиотик-ассоциированная диарея, синдром раздраженного кишечника и др. желудочно-кишечные расстройства функционального генеза. Нормализация микрофлоры кишечника, лечение и профилактика дисбактериозов, поддержание иммунной системы

стие в обмене веществ и энергообмене, способствуют снижению утомляемости и усталости, поддержанию психологических функций и работы нервной систем.

Комбинация пробиотиков *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) в составе препарата Линекс Форте защищает и восстанавливает микрофлору кишечника от негативного влияния антибиотиков, снижает риск развития диареи и других симптомов со стороны ЖКТ, обусловленных приемом антибиотиков, а также сокращает длительность антибиотикоассоциированной диареи в 2 раза. Комбинированный пробиотик, содержащий штаммы *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) (Линекс Форте), показан для комплексной терапии и профилактики диареи, метеоризма и других нарушений пищеварения, вызванных терапией антибиотиками широкого спектра действия и другими противомикробными препаратами.

- С целью цитопротективного действия в отношении слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника, а также коррекции повышенной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ для профилактики, при инфицировании COVID-19, а также в период реабилитации после инфекции рекомендуется прием ребамипида [44].

Комментарии: механизм действия молекулы ребамипида реализуется на трех структурных уровнях

ЖКТ и на всем его протяжении. На предэпителиальном уровне ребамипид нормализует качественный и количественный состав слизи, уменьшает способность к адгезии бактерии *H. pylori*, положительно модулирует микробиоту. На эпителиальном уровне препарат стимулирует синтез белков плотных межклеточных контактов, ускоряет регенерацию эпителиоцитов. На субэпителиальном уровне он оказывает ингибирующее действие на провоспалительные цитокины. Сообщается, что ребамипид ингибирует инфильтрацию воспалительных клеток, активацию нейтрофилов, образование свободных радикалов и выработку ИЛ-8, проявляя мощное противовоспалительное действие [44]. Благодаря воздействию сразу на трех структурных уровнях ЖКТ ребамипид устраняет синдром повышенной эпителиальной проницаемости, являющийся основной причиной большинства заболеваний ЖКТ [45].

Таким образом, ребамипид рекомендуется применять для защиты и восстановления слизистых оболочек ЖКТ на всех этапах коронавирусной инфекции, включая этап реабилитации. Схема приема препарата аналогична той, которая используется при лечении заболеваний ЖКТ: по 1 таблетке (100 мг) 3 раза/сут в течение 4–8 нед [46].

- Тримебутин (Тримедат®) рекомендован к применению в качестве противовоспалительного, спазмолитического средства при функциональных заболеваниях ЖКТ [47, 48].

Комментарии: действуя на энцефалинергическую систему ЖКТ, тримебутин нормализует его висцеральную чувствительность и моторику вне зависимости от типа нарушения (оказывает спазмолитическое действие при гиперкинетических состояниях и стимулирующее — при гипокинетических). Действие препарата распространяется на все отделы ЖКТ, включая желчевыводящие пути, что позволяет применять его не только при СРК, но и других органических и функциональных заболеваниях ЖКТ (ГЭРБ, рефлюкс-гастрит, функциональная диспепсия, дискинезия желчного пузыря или сфинктера Одди и др.), а также при синдроме их перекреста [49].

Крайне важным аспектом в терапии хронического воспаления стала подтвержденная противовоспалительная активность тримебутина [49]. Так, было доказано, что тримебутин подавляет продукцию ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также участвует в регуляции сигнальных путей макрофагов и натуральных киллеров [47].

Рекомендуемая доза тримебутина — 200 мг по 1 таблетке 3 раза/сут за 30 мин до еды или 300 мг, не менее 14 дней [50].

- Терапию повреждений печени при COVID-19 следует выполнять в стандартном режиме, с использованием гепатопротекторных, противовоспалительных и дезинтоксикационных агентов [51].

Комментарии: при легком изменении биохимических показателей необходимо профилактировать развитие более тяжелого патологического процесса. Пациентам с острой печеночной недостаточностью следует проводить интенсивное наблюдение, симптоматическое и поддерживающее парентеральное лечение, а также коррекцию гипопротеинемии [51].

- В рамках коррекции повреждений печени, ассоциированных с COVID-19, особенно при длительной персистенции вируса в организме (лонг-ковид), следует рассмотреть использование гепатопротекторов, антиоксидантов и антигипоксантов. В связи с этим в качестве препарата инфузионной терапии при элевации уровней печеночных трансаминаз (синдроме цитолиза) рекомендуется назначение полиионного сукцинат-метионинового комплекса инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (Ремаксол) [52]. Возникающие на фоне терапии COVID-19 лекарственные поражения печени также могут быть купированы назначением полиионного сукцинат-метионинового комплекса [53–55].

Комментарии: янтарная кислота корригирует митохондриальную дисфункцию гепатоцитов, оказывая антигипоксическое (поддержание активности сукцинатоксидазного звена окисления) и непрямо антиоксидантное (сохранение восстановленного глутатиона) действие. Никотинамид в составе препарата активизирует НАД-зависимые ферментные системы, вследствие чего происходит стимуляция

синтетических процессов в гепатоцитах и поддержание их энергетического обеспечения. За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Входящий в состав комплекса метионин компенсирует дефицит метионинсодержащих белков, распад которых усиливается в условиях усиления оксидативного стресса, а также участвует в синтезе глутатиона, таурина, холина, лецитина и других фосфолипидов [56–58].

Оригинальный препарат, содержащий комплекс инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (Ремаксол), применяется как в остром, так и в подостром периодах заболевания, в режиме 400–800 мл/сут внутривенно 3–12 дней [56–58].

- В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с печеночными проявлениями новой коронавирусной инфекции особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата, который целесообразно назначать всем пациентам среднетяжелого или тяжелого течения для предотвращения тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2 со стороны печени. В связи с этим у коморбидных пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями, которые могут отягощать течение коронавирусной инфекции (атеросклероз, избыточный вес, прием большого количества гепатотоксичных препаратов, СД, пожилой возраст и др.), предпочтение в терапии следует отдавать плейотропным молекулам, воздействующим сразу на несколько патологических процессов, а также позволяющим значительно снизить лекарственную нагрузку.

Примером такого лекарственного средства может служить урсодезоксихолиевая кислота (УДХК), достоверно снижающая как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски у коморбидных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Комментарии: международное исследование УСПЕХ показало, что использование УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг массы тела/сут в течение 24 нед у больных НАЖБП обеспечивает уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза, улучшает параметры липидного обмена и позволяет получить антиатерогенный эффект [59]. Оптимизация показателей обмена веществ у пациентов с COVID-19 может положительно влиять на прогноз заболевания.

Наряду с этим велико потенциальное значение УДХК в профилактике и лечении «цитокинового шторма», ассоциированного с COVID-19: показано, что это лекарственное средство обладает противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномо-

дулирующими и антиапоптотическими свойствами, ингибируя провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6) на уровне мРНК и белка [60]. УДХК стимулирует клиренс альвеолярной жидкости при липополисахарид-индуцированной отеке легких через путь ALX/сАМР/PI3K, что приводит к улучшению ОРДС [60]. Как ингибитор FXR,

УДХК снижает уровни АПФ2 и уменьшает вирусную нагрузку в первичных билиарных, кишечных и легочных органоидах [61].

Рекомендуемый режим применения УДХК: 13–15 мг/кг/сут 2–3 раза/сут. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений повреждения печени.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berenguera A., Jacques-Avino C., Medina-Perucha L., Puente D. Long term consequences of COVID-19. Eur J Intern Med. 2021; 92: 34–35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.022>.
2. Taribagil P., Creer D., Tahir H. «Long COVID» syndrome. BMJ Case Rep. 2021; 14(4): e241485. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-241485>.
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published: 18 December 2020. Last updated: 11 November 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [date of access – 10.01.2022].
4. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology. 2020; 158(6): 1518–19. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
5. Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея при COVID-19 у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 6: 42–54. [Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B. Diarrhea when COVID-19 in adults. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020; 6: 42–54 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54>.
6. Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. с соавт. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 7: 4–51. [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: clinical practice guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020; 7: 4–51 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51>.
7. Плешко А.А., Петрова Е.Б., Гунич С.В.З. с соавт. Коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2): фокус на COVID-19 ассоциированную коагулопатию. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2021; 1: 1223–1233. [Pleshko A.A., Petrova E.B., Gunich S.V. et al. Pathophysiological features of coronavirus infection (SARS-CoV-2): focus on COVID-19 associated coagulopathy. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski = Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2021; 1: 1223–1233 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.51922/2616633X.2021.5.2.1223>.
8. Корякин Е.С., Брацун А.Д. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19. Аллея науки. 2020; 11: 197–200. [Koryakin E.S., Bratsun A.D. Endothelial dysfunction in COVID-19. Alleya nauki = Alley of Science. 2020; 11: 197–200 (In Russ.)].
9. Еремина Е.Ю. Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки. Медицинский алфавит. 2021; 20: 13–20. [Eremina E.Yu. Gastrointestinal symptoms IN SARS-CoV-2 infected: emphasis on increased mucosal permeability. Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet. 2021; 20: 13–20 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-13-20>.
10. Хлынова О.В., Карпунина Н.С., Василец Л.М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 8: 4–9. [Khlynova O.V., Karpunina N.S., Vasilets L.M. COVID-19 and organs damage: what do we know, coming to the flattening of the curve? Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020; 8: 4–9 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9>.
11. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021; 11(1): 16144. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
12. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ. 2020; 370: m3026. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
13. Yong S.J. Persistent brainstem dysfunction in Long-COVID: A hypothesis. ACS Chem Neurosci. 2021; 12(4): 573–80. <https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00793>.
14. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. BMJ. 2020; 370: m3489. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3489>.
15. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA. 2020; 324(6): 603–5. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
16. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax. 2021; 76(4): 399–401. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
17. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems networkd United States, Marche–June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(30): 993–98. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
18. Vehar S., Boushra M., Ntiamoah P., Biehle M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the «long-haulers». Cleve Clin J Med. 2021; 88(5): 267–72. <https://dx.doi.org/10.3949/ccjm.88a.21010>.
19. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. Diabetes Metab Syndr. 2021; 15(3): 869–75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.
20. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month follow-up study of survivors of coronavirus disease 2019 after discharge. J Korean Med Sci. 2020; 35(47): e418. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>.
21. Anaya J.-M., Rojas M., Salinas M.L. et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. Autoimmun Rev. 2021; 20(11): 102947. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>.
22. Jiang G., Cai Y., Yi X. et al. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. J Med Virol. 2020; 92(10): 2124–29. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25998>.

23. Пахомова И.Г. Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере. РМЖ. 2021; 6: 18–22. [Pakhomova I.G. Patient with gerd after a new coronavirus infection. Rational pharmacotherapy in clinical case. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2021; 6: 18–22 (In Russ.).]
24. Marasco G., Lenti M.V., Cremon C. et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil.* 2021; 33(3): e14104. <https://dx.doi.org/10.1111/nmo.14104>.
25. Roldan F.P., Javed Z.M., Compadre J.L. et al. Gastric ulcers with upper gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021; 113(2): 122–24. <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2021.7759/2020>.
26. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36(7): 1820–27. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.15346>.
27. Kamp K.J., Levy R.L., Munson S.A., Heitkemper M.M. Impact of COVID-19 on individuals with irritable bowel syndrome and comorbid anxiety and/or depression. *J Clin Gastroenterol.* 2021; 10.1097/MCG.0000000000001515. <https://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001515>. Online ahead of print.
28. Carfi A., Bernabei R., Landi F. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–5. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
29. Nakase H., Matsumoto T., Matsuura M. et al. Expert Opinions on the current therapeutic management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: Japan IBD COVID-19 Taskforce, intractable diseases, the health and labor sciences research. *Digestion.* 2021; 102(5): 814–22. <https://dx.doi.org/10.1159/000510502>.
30. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944–55.e8. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.
31. Amin M. COVID-19 and the liver: Overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33(3): 309–11. <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001808>.
32. Johnson A.S., Winlow W. COVID-19 vulnerabilities are intensified by declining human serum albumin levels. *Exp Physiol.* 2021; 10.1113/EP089703. <https://dx.doi.org/10.1113/EP089703>. Online ahead of print.
33. Tian D., Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol.* 2020; 92(10): 1818–24. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26036>.
34. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASLESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020; 2(3): 100113. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>.
35. Ji D., Enqiang Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020; 73(2): 451–53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
36. Faruqi S., Okoli F.C., Olsen S.K. et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: Clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116(7): 1414–25. <https://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>.
37. Roth N.C., Kim A., Vitkovski T. et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: A novel entity. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116(5): 1077–82. <https://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001154>.
38. Rojas M., Rodriguez Y., Zapata E. et al. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. *J Transl Autoimmun.* 2021; 4: 100116. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100116>.
39. Bethineedi L.D., Suwari T.K. Post COVID-19 cholangiopathy – a deep dive. *Dig Liver Dis.* 2021; 53(10): 1235–36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2021.08.001>.
40. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(2): 133–46. [https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30023-1](https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30023-1).
41. Ivashkin V., Drapkina O.M., Kuchumova S., Poluektova Ye. The effect of a multistrain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, simple-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Med Res.* 2015; 3(2): 18–23. <https://dx.doi.org/10.12691/ajcmr-3-2-1>.
42. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А. с соавт. Сравнительная эффективность композиции Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus и Saccharomyces boulardii в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 2: 10–21. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A. et al. Comparative assessment of Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus and Saccharomyces boulardii efficacy at diarrheal variant of irritable bowel syndrome. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015; 2: 10–21 (In Russ.).]
43. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. с соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 2: 65–91. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I. et al. Practical recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods in treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 2: 65–91 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>.
44. Suryantoro S.D., Veterini A.S., Mahdi B.A. The effect of rebamipide administration to the improvement of neutrophil-lymphocyte ration in COVID-19 confirmed patients with ARDS. *Research Square.* 2021. <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-762991/v1>.
45. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. с соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 1: 2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 1: 2758 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
46. Еремина Е.Ю. Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки. Медицинский алфавит. 2021; 20: 13–20. [Eremina E.Yu. Gastrointestinal symptoms in SARS-CoV-2 infected: emphasis on increased mucosal permeability. Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet. 2021; 20: 13–20 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-13-20>.

47. Ogawa N., Nakajima S., Tamada K. et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys.* 2021; 711: 109029. <https://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2021.109029>.
48. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res.* 2011; 34(6): 861–64. <https://dx.doi.org/10.1007/s12272-011-0600-7>.
49. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N. et al. [A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007; 46(11): 899–902. [Article in Chinese].
50. Дичева Д.Т., Кункина Ю.Б. Эффективность тримебутина в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: избранные клинические случаи. *Фарматека.* 2020; 2: 100–104. [Dicheva D.T., Kunkina Yu.B. The effectiveness of trimebutin in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: selected clinical cases. *Farmateka.* 2020; 2: 100–104 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.100-104>.
51. Wu J., Song S., Cao H.C., Li L.J. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(19): 2286–93. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2286>.
52. Шаповалов К.Г., Цыденпилов Г.А., Лукьянов С.А. с соавт. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020; 10: 40–43. [Shapovalov K.G., Tsydenpilov G.A., Lukyanov S.A. et al. Prospects for the use of succinates in treating severe course of new coronavirus infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2020; 10: 40–43 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>.
53. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Винничук С.А. с соавт. Ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19. Опасные связи. *Медицинский совет.* 2021; 5: 76–83. [Tikhonov S.V., Dekkanova V.D., Vinnichuk S.A. et al. Obesity, non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19: dangerous liaisons. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 5: 76–83 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-76-83>.
54. Смок А.М., Малкова А.М., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Возможности коррекции гепатотоксических реакций на фоне терапии у больных с COVID-19 (описание клинического случая). *Трансляционная медицина.* 2020; 6: 65–72. [Smok A.M., Malkova A.M., Kudlay D.A., Starshinova A.A. Possibilities for correcting hepatotoxic reactions during therapy in patients with COVID-19 (case report). *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2020; 6: 65–72 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72>.
55. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Лекарственные поражения печени: возможности полиионного сукцинатметионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет.* 2021; 15: 110–121. [Trukhan D.I., Davydov E.L. Liver drug damage: possibilities of polyionic succinate-methioninic complex during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 15: 110–121 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>.
56. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. *Архив внутренней медицины.* 2016; 2: 16–21. [Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part I. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2016; 2: 16–21 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21>.
57. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. *Архив внутренней медицины.* 2016; 3: 8–18. [Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part II. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2016; 3: 8–18 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
58. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. *Доктор.Ру.* 2015; 12: 30–33. [Okovityi S.V., Radko S.V. Mitochondrial dysfunctions' role in pathogenesis of different liver disorders. *Doctor.Ru.* 2015; 12: 30–33 (In Russ.)].
59. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д. с соавт. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019; 6: 22–29. [Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunikov V.D. et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH study. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019; 6: 22–29 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>.
60. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypotheses.* 2020; 143: 109897. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897>.
61. Brevini T., Maes M., Webb G.J. et al. FXR antagonists as new agents for COVID19. *Gut.* 2021; 70(Suppl 3): A4. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-BASL.7>.
62. Ручкина И.Н., Фадеева Н.А., Парфенов А.И. с соавт. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками. *Терапевтический архив.* 2013; 2: 21–26. [Ruchkina I.N., Fadeeva N.A., Parfenov A.I. et al. The role of the small bowel microflora in the development of secondary lactase deficiency and the possibilities of its treatment with probiotics. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2013; 2: 21–26 (In Russ.)].
63. Guarner F., Khan A.G., Garisch J. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(6): 468–81. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182549092>.
64. Инструкция по медицинскому применению препарата Бифиформ. РУ: П №013677/01 от 08.06.2011. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru> [дата обращения – 11.01.2022]. [Instructions for medical use of the drug Biform. Registration certificate: П №013677/01 from 06/08/2011. State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
65. Wunderlich P.F., Braun L., Fumagalli I. et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus SF 68* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res.* 1989; 17(4): 333–38. <http://dx.doi.org/10.1177/030006058901700405>.

ПОРАЖЕНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ: НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Появившаяся на рубеже 2019–2020 гг. лавинообразно распространившаяся по всему миру новая коронавирусная инфекция COVID-19 первоначально определялась как острая инфекция дыхательных путей, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Хотя вирус изначально поражает эпителий органов дыхания, это, вероятно, просто «портал входа», и последующие этапы повреждения альвеол опосредованы главным образом повреждением эндотелия, приводящим к высвобождению цитокинов и хемокинов, активации свертывания и тромбоза [1]. Эти процессы возникают в легких, но могут распространяться и на другие органы: об этом свидетельствуют сообщения, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 часто развиваются полиорганные повреждения, включая повреждение сердца и острое повреждение почек (ОПП) [2].

Несомненно, изучение возможных потенциальных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19, манифестирующей тяжелым острым респираторным синдромом, во внелегочных локализациях, в том числе и поражения почек, представляет большой интерес. Своевременно не выявленная и/или не диагностированная бессимптомно протекающая патология почек, будь то ХБП на ранних стадиях или тубулярные патологии различной этиологии, при COVID-19, безусловно, будет способствовать прогрессированию поражения почек с развитием почечной недостаточности. К этому можно добавить и возможное влияние интенсивной терапии COVID-19, включающей многочисленные потенциально нефротоксичные препараты. Именно сочетание всех патологических воздействий на почки у пациента, перенесшего COVID-19, может лежать в основе постковидного синдрома с поражением почек.

Симптомы и клинические проявления постковидного синдрома подробно и детально описаны в рекомендациях ВОЗ и Минздрава России [3, 4]. Как правило, они сводятся к описанию тяжелой астении с многочисленными симптомами неудовлетворительного самочувствия пациента, перенесшего COVID-19. В то же время под маской различных жалоб и симптомов может скрываться развитие патологии органа, который оказался мишенью новой инфекции. В связи с этим, с точки зрения нефрологов, важными и необходимыми представляются своевременная диагностика возможного поражения почек, определение степени этого поражения и при необходимости выбор терапии.

Поражение почек при COVID-19 можно охарактеризовать развитием острого почечного повреждения с частичным или полным восстановлением функции при завершении острой фазы течения коронавирусной инфекции и/или развитием ХБП, в генезе которой будет лежать как неполное восстановление функции почек после ОПП, так и специфическое гломерулярное или тубулярное поражение [5–7].

Первоначально сообщалось, что почти у 40% госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 во время госпитализации развивается ОПП [8]. Согласно материалам клинического наблюдения отделений нефрологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, тяжелое течение COVID-19 действительно сопровождалось ОПП той или иной степени выраженности, однако частота его встречаемости была не столь высока; при этом генез развития почечного поражения был различным и зачастую имел причинной вторичное лекарственное повреждение [9, 10]. К настоящему времени накоплен клинический материал, подтверждающий непосредственное функциональное и органическое поражение почек при COVID-19. В результате таких поражений оправданно ожидать развитие патологии почек у людей, перенесших острый период заболевания COVID-19.

Известно, что пациенты с патологией почек, инфицированные SARS-CoV-2, имеют высокий риск тяжелого течения заболевания и соответственно высокий риск летальности. В мае 2020 г. группа исследователей из Уханя показала, что среди 701 последовательного пациента COVID-19, госпитализированного в этом городе, до 43% имеют протеинурию (в том числе 10% тяжелую ее форму), 11% — гематурию и 3,5–5% — ОПП. Как протеинурия, так и ОПП связаны с повышенной смертностью. После корректировки на возраст, пол, тяжесть заболевания и количество лейкоцитов у пациентов с повышенным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови или повышенной исходной протеинурией риск смерти в больнице был в 2,5 раза выше, чем у больных COVID-19 с нормальными параметрами почек [8].

В то же время развитие ОПП, даже в отсутствие нарушений гемодинамики, при повышенном уровне лактатдегидрогеназы (ЛДГ) может свидетельствовать об инфаркте почки. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с

COVID-19, по-видимому, затрагивают как артериальную, так и венозную систему. Основные их механизмы в настоящее время в значительной степени неизвестны, но могут включать прямое цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки, вызывающее эндотелиальную дисфункцию, влияние провоспалительных цитокинов или наличие антифосфолипидных антител, приводящих к образованию тромбов. Возможность образования микротромбов подтверждается посмертными гистопатологическим исследованием пациентов с COVID-19, у которых в клубочковых капиллярных петлях было обнаружено образование сегментарного фибринового тромба [11].

Современное лечение пациентов с COVID-19 предполагает раннее начало применения антикоагулянтов, что, возможно, способствует улучшению функции почек.

Конечно, тромботическая микроангиопатия, возможно, не может быть единственной причиной ОПП у пациентов с COVID-19. Обсуждаются различные возможные механизмы повреждения почек, такие как ишемия, связанная с тяжелым повреждением легких, высокими уровнями циркулирующих провоспалительных и воспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»), брадикинина, а также прямое воздействие SARS-CoV-2 на почечную паренхиму (прямой цитопатический эффект вируса в отношении почечных канальцевых и эндотелиальных клеток вследствие его почечного тропизма).

Тяжелобольные пациенты с COVID-19 могут быть подвержены и другим факторам риска ОПП, включая нестабильность гемодинамики и токсичность лекарств. В период стационарного лечения пациентов необходима подробная дифференциальная диагностика ОПП у пациентов с инфекцией COVID-19. Также необходимо принимать во внимание возможный инфаркт почки, который может иметь важные профилактические и терапевтические последствия.

Точная верификация патологического процесса в почках возможна при ее пункционной биопсии; соответственно на основе полученных данных возможна и разработка терапевтических рекомендаций по лечению патологии почек. Однако выполнение биопсии почки для выявления патологических процессов, влияющих на почку, возможно лишь у очень немногих пациентов с COVID-19, поскольку лечение поражения легких, а также

необходимость соблюдать меры предосторожности при инфекционном процессе имеют приоритетное значение и не позволяют делать прижизненную биопсию. В то же время на сегодняшний день есть отдельные сообщения о результатах проведенных биопсий почки у пациентов с COVID-19 [12, 13]. В 35% случаях после их проведения у пациентов обнаруживали острую тромботическую микроангиопатию (ТМА) с ультраструктурными признаками острого повреждения эндотелиальных клеток, правда, у части исследованных пациентов, помимо инфекции SARS-CoV-2, имелись и другие потенциальные факторы риска развития ТМА. Биоптаты пациентов с повреждением ТМА/эндотелия также продемонстрировали коллапсирующую гломерулопатию [14]. Повреждение и дисфункция эндотелия, как правило, сопровождаются тяжелыми формами течения COVID-19. Возможно, что инфекция SARS-CoV-2 может усугублять клинические ситуации, предрасполагающие к повреждению эндотелия, такие как гипертония, протромботические состояния и эндотелиальные токсины [15].

Гломерулонефрит, обусловленный инфекцией, чаще всего ассоциируется с бактериями, но может развиваться и в связи с вирусными возбудителями, такими как парвовирус В19 и вирус гриппа H1N1. Описан случай развития гломерулонефрита через 19 дней после положительного теста на SARS-CoV-2: это может указывать на то, что сроки возникновения гломерулонефрита соответствуют патогенезу постинфекционного гломерулонефрита [14].

Таким образом, постковидный синдром с признаками поражения почек может характеризоваться ускоренным прогрессированием ХБП, как ранее имевшейся до заболевания новой коронавирусной инфекцией, так и развившейся в результате перенесенного ОПП. Не исключается и развитие гломерулярной патологии, клинически выражающейся наличием нефритического или нефротического синдрома. В связи с вышеизложенным всем пациентам после перенесенного заболевания COVID-19, особенно после его тяжелого течения, рекомендуется выполнять анализы мочи на выявление протеинурии и гематурии, а также контролировать уровень креатинина и ЛДГ в плазме крови. При выявлении значимой патологии необходима консультация нефролога с решением вопроса о выполнении биопсии почки.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 475–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
2. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(1): 209–18. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
3. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 2 (31.07.2020). Минздрав России. Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669 (дата обращения –

- 11.01.2022). [Interim guidelines «Medical rehabilitation in case of a new coronavirus infection COVID-19». Version 2 (07/31/2020). Ministry of Healthcare of Russia. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669 (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
4. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: Interim guidance, 27 May 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196> (date of access – 11.01.2022).
 5. Werion A., Belkhir L., Perrot M. et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020; 98(5): 1296–307. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019>.
 6. Puelles V.G., Lutgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 383(6): 590–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.
 7. Gross O., Moerer O., Weber M. et al. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet.* 2020; 395(10236): e87–e88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31041-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31041-2).
 8. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97(5): 829–38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
 9. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю. с соавт. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2021. 2: 147–159. [Tomilina N.A., Frolova N.F., Artyukhina L.Yu. et al. COVID-19: relationship with kidney diseases. Literature review. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2021. 2: 147–159 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-147-159>.
 10. Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варясин В.В. Поражение почек при COVID-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у пациентов, умерших от COVID-19. *Нефрология и диализ.* 2020; S: 46–55. [Stolyarevich E.S., Frolova N.F., Artyukhina L.Yu., Varyasin V.V. Kidney damage in COVID-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from COVID-19. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2020; S: 46–55 (In Russ.)].
 11. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020; 98(2): 314–22. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>.
 12. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020; 396(10247): 320–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2).
 13. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1): 219–27. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
 14. Akilesh S., Nast C.C., Yamashita M. et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in COVID-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77(1): 82–93.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.001>
 15. Braun F., Lutgehetmann M., Pfefferle S. et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet.* 2020; 396(10251): 597–98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31759-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31759-1).

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что COVID-19 и иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) имеют определенную общность, обусловленную системностью поражения различных органов и систем. Инфекция SARS-CoV-2 потенциально может вызывать запуск системного иммуновоспалительного процесса и локальных иммунологических нарушений у пациентов, имеющих генетические предпосылки в формировании процессов аутореактивности. При этом «тромбовоспаление» рассматривается в качестве универсального механизма как для COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия), так и ИВРЗ, который связан с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs), индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток, тромбоцитов (тромбопатия), а также с активацией системы комплемента и др. Предполагается, что одним из механизмов, инициирующих активацию воспалительного процесса, выступает молекулярная мимикрия. Установлено, что коронавирусы имеют общие молекулярные эпитопы с белками человека (например, с гликопротеином S), которые играют ключевую роль в инвазии клеток хозяина. Имитирующие эпитопы также могут присутствовать в синовиальной мембране и вызывать локальное воспаление [1–3].

SARS-CoV-2 ведет не только к развитию острых интерстициальных поражений легких, васкулопатий с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, ЦНС, ЖКТ, почек и другому, но и сохранению/формированию различных патологических состояний после выздоровления от этого инфекционного заболевания. В перечень постковидных синдромов входят артралгии, артриты, миалгии, васкулиты с поражением сосудов различного калибра, системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром, болезнь Кавасаки, а также целый ряд иммунологических маркеров (антифосфолипидных антител, антинуклеарных факторов и др.), характерных для широкого круга ревматических заболеваний [4–8].

Один из вариантов клинических проявлений лонг-ковида – формирование суставного синдрома, который может быть связан с развитием поствирусного артрита (ПВА), характеризующегося полной обратной динамикой его развития на фоне элиминации вируса [9–11]. Однако следует отметить, что суставной синдром, развившийся после перенесенного COVID-19, может выступать дебютом системных аутоиммунных заболеваний

(ревматоидного артрита, спондилоартритов, СКВ, болезни Шегрена, системных васкулитов, воспалительных миопатий и др.), что требует расширения дифференциально-диагностического поиска и динамического наблюдения за этой группой пациентов [12–14].

В рамках постковидного суставного синдрома следует учитывать возможность формирования асептического некроза головок крупных суставов (коленных, тазобедренных), развившегося на фоне вирусной инфекции и применения ГКС для ее терапии [15].

Перенесенный COVID-19 может стать причиной развития или обострения фибромиалгии и синдрома хронической усталости (доброкачественный миалгический энцефаломиелит) – патологии, связанной с дисфункцией ноцицептивной и вегетативной нервной системы, для которой типично наличие выраженной утомляемости, психоэмоциональных нарушений и хронической боли [10, 11].

Формированию хронической боли в рамках постковидного синдрома могут способствовать депрессия, тревожность и психоэмоциональный стресс [16–17].

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛОНГ-КОВИДА

Миалгии и артралгии относятся к числу характерных проявлений вирусной инфекции. Эти симптомы возникают у 50–90% больных в остром периоде COVID-19 и имеют прямые взаимосвязи с тяжестью течения заболевания и наличием стойкой фебрильной лихорадки [18–19]. В настоящее время отсутствует точная статистика частоты развития постковидного скелетно-мышечного синдрома у лиц, ранее не имевших каких-либо ревматических заболеваний. Отмечается существенный «разброс» данных в зависимости от популяции и тяжести перенесенного COVID-19. В среднем через 6 мес наблюдения боли в суставах фиксируются у 9%, а миалгии – у 5–43% реконвалесцентов. У пациентов с легким течением COVID-19 в острой фазе отмечается более высокая частота и спектр «постковидных» симптомов, в том числе болей в суставах, по сравнению с тяжелым течением инфекции [20–22].

Особенности течения скелетно-мышечных проявлений лонг-ковида представлены в наблюдательном проспективном одноцентровом исследовании [6]. В изучаемую группу вошли 121 пациент с недифференцированным артритом (воспалительным артритом, который не соответствовал критериям ни одного иммуновоспалительного заболева-

Рис. 1. Артрит мелких суставов левой кисти (3, 4 плюснефаланговых суставов, 3, 4 проксимальных межфаланговых суставов). Вовлечение окружающих мягких тканей (из архива Е.А. Трофимова)



Рис. 2. Уменьшение отека, гиперемии на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (из архива Е.А. Трофимова)



Рис. 3. Полный регресс всех проявлений суставного синдрома на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 14 дней (из архива Е.А. Трофимова)



Все случаи полиартрита включали вовлечение в патологический процесс мелких суставов кистей и стоп.

Развитие поствирусного артрита (ПВА) было выявлено у 22,6% пациентов с быстрой обратной динамикой суставного синдрома на фоне применения НПВП (рис. 1–4).

ПВА выявлялся на фоне COVID-19 или в ближайшее время после перенесенной вирусной инфекции (1–4 нед). Данный вариант артрита характеризовался моно-/олигоартритом коленных, голеностопных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов, а также припухлостью периартикулярных мягких тканей, отсутствием деструктивных изменений в суставах и хорошим клиническим ответом на лечение НПВП или ГКС.

Следует отметить, что ПВА в большинстве случаев остается диагнозом исключения. Дифференциальная диагностика проводится с септическими, микрокристаллическими артритами, реактивными артритами, дебютом ИВРЗ (ревматоидного артрита, аксиальных спондилитов, диффузных болезней соединительной ткани). Подтверждением этиологической роли SARS-CoV-2 служит отсутствие признаков других ревматических заболеваний, включая повышение уровня мочевой кислоты, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинирован-

ния суставов) и 324 пациента с ИВРЗ, перенесших новую коронавирусную инфекцию с марта 2020 г. по май 2021 г. различной степени тяжести: бессимптомное (15,1%), легкое течение (41,9%), средней тяжести (39,5%), тяжелое (3,39%). В 43,5% случаев пациенты были госпитализированы в стационар инфекционного профиля для лечения новой коронавирусной инфекции в связи с тяжестью состояния. Средний возраст пациентов (76,8% женщин и 23,2% мужчин) составил $57,3 \pm 13,5$ лет. Положительный мазок из рото-, носоглотки на ПЦР SARS-CoV2 выявлялся у 88,8% пациентов.

Среди пациентов с недифференцированным артритом (НДА) у 80,0% наблюдалась средняя степень тяжести течения COVID-19. Продолжительность периода от перенесенного COVID-19 до манифестации суставного синдрома составила от 1 до 6 мес. Были выявлены следующие клинические проявления суставного синдрома: артралгии, артриты, синовиты, моноартрит и полиартрит. Наиболее часто поражались коленный, голеностопный и лучезапястный суставы.

Рис. 4. Поствирусный артрит с развитием припухлости голеностопных суставов, суставов стоп (А, Б – исходно, В – через 10 дней на фоне терапии нестероидных противовоспалительных препаратов; из архива Е.А. Трофимова)



ному пептиду (АЦЦП), антинуклеарного фактора (АНФ), наличие HLA B-27 [24].

Среди пациентов с НДА определенный диагноз ревматического заболевания был верифицирован в 49% случаев в течение 3–6 мес. В этой группе обследованных чаще выявлялся ранний ревматоидный артрит (РРА). Формирование РРА из НДА включало симметричный артрит, быстрое увеличение числа болезненных и припухших суставов (преимущественно коленных), лучезапястных, проксимальных межфаланговых суставов кистей и плюснефаланговых суставах стоп, серопозитивность по РФ и АЦЦП. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) суставов выявлялись теносиновиты и костно-хрящевые эрозии.

Наряду с этим через 3–6 мес после перенесенного COVID-19 у пациентов с НДА были диагностированы аксиальный спондилоартрит, болезнь Шегрена,

псориатический артрит, полиостеоартрит, СКВ, лейкоцитокластический васкулит (рис. 5), геморрагический васкулит (рис. 6), очаговая склеродермия (рис. 7) аутоиммунное неуточненное заболевание (АИЗ), артралгии. У 51% больных диагноз НДА был сохранен.

Следует отметить, что НДА может трансформироваться в остеоартрит (ОА). На начальных этапах развития он характеризуется формированием асимметричного синовита, чаще коленных суставов, болью при приседании на корточки и спуске/подъеме по лестнице, а также непродолжительной (10–15 мин) скованностью. Инструментальными диагностическими признаками раннего ОА следует считать наличие синовита, выявляемого с помощью УЗИ, незначительного сужения суставной щели по данным рентгенографии коленных суставов и отсутствие остеофитоза, который

71

Рис. 5. Пациентка К., 64 года, с постковидным синдромом: дебют лейкоцитокластического васкулита через 6 нед после COVID-19



Комментарий: пурпура багрово-красного цвета различного диаметра, возвышающаяся над поверхностью кожных покровов с локализацией на верхних конечностях без зуда. На коже голени и стоп – мелкоточечные петехии красного цвета до 1–3 мм (собственное наблюдение).

Рис. 6. Пациент М., 72 года, с постковидным синдромом: дебют геморрагического васкулита через 4 нед после COVID-19



Комментарий: мелкоточечная геморрагическая сыпь (2–3 мм в диаметре) симметричная, расположенная на ладонных поверхностях, коже спины, голени и стоп, склонная к слиянию без зуда (собственное наблюдение).

служит характерным рентгенологическим признаком развернутой стадии этого заболевания. Дифференциальная диагностика проводится с микрокристаллическими артритами, реактивными артритами, ревматоидным артритом, спондилоартритами. Лабораторным подтверждением диагноза раннего ОА служит отсутствие признаков лабораторной активности, включая повышение уровней СОЭ и СРБ, мочевой кислоты, РФ, АЦЦП, АНФ и HLA B-27.

У 10 пациентов с НДА обращали на себя внимание диагностические значения АНФ (от 1:320 до 1:2560). Наибольшие его уровни наблюдались при последующей верификации критериальных диагнозов: болезни Шегрена (1:1280), СКВ (1:2560), АИЗ неуточненного (1:640) и ревматоидного артрита (1:640 и 1:1280). При НДА и полиостеоартрите значения АНФ были ниже и составляли 1:320 и 1:640 соответственно. Верификация критериальных диагнозов у пациентов с НДА и позитивным АНФ, развившимся после COVID-19, представлена в *таблице 1*.

Определение диагностических значений АНФ ($\geq 1:160$ на клеточной линии Нер 2) у пациентов с НДА, перенесших COVID-19, требует проведения клинико-иммунологического обследования для исключения/подтверждения диагноза ИВРЗ. Однако следует учитывать, что позитивность по АНФ и антителам к ДНК может наблюдаться в рамках иммуноопосредованного ответа на вирусную инфекцию у лиц без ИВРЗ и требует наблюдения в динамике.

Диагноз НДА может быть сохранен у пациентов с персистирующим суставным синдромом, но при

Рис. 7. Больная З., 24 года, с дебютом очаговой формы склеродермии через 3 мес после перенесенной новой коронавирусной инфекции



Комментарий: очаги ограниченной гиперпигментации на коже левого плечевого сустава и в области левой лопатки (из архива Е.А. Трофимова).

Таблица 1. Верификация критериальных диагнозов у пациентов с недифференцированным артритом и позитивным антинуклеарным фактором, развившимся после COVID-19

Показатель	Количество, n, %
Недифференцированный артрит с выявленным антинуклеарным фактором	10 (26,3)
Болезнь Шегрена	2 (5,2)
Системная красная волчанка	1 (2,6)
Неуточненное аутоиммунное заболевание	1 (2,6)
Ревматоидный артрит	2 (5,2)
Недифференцированный артрит	2 (5,2)
Полиоостеоартрит	1 (2,6)

отсутствии критериальных проявлений какого-либо ревматического заболевания, и требует динамического наблюдения. Схема эволюции суставного синдрома после COVID-19 представлена на рисунке 8.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛОНГ-КОВИДА У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В постковидном периоде (4–12 нед) у подавляющего числа пациентов с ИВРЗ отмечается существенное возрастание клинической и иммунологической активности болезни, требующее коррекции противоревматической терапии и динамического наблюдения.

При обследовании 230 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, позвоночника и системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) постковидный синдром в виде слабости, одышки, артралгий, миалгии, похудания,

снижения памяти, депрессии был выявлен в 25,9% случаев [23]. В ранние сроки (от 4 до 8 нед) после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдалось обострение основного заболевания, что в большинстве случаев (72%) требовало госпитализации пациентов в стационар ревматического профиля для интенсификации терапии.

Обострение суставного синдрома отмечено у 83,4% пациентов с ревматоидным артритом, перенесших COVID-19. Так, у 38,3% пациентов на момент госпитализации или амбулаторного приема имела место высокая степень активности заболевания ($DAS28 \geq 5,1$). Средняя степень активности ревматоидного артрита ($DAS28 \geq 3,2$) наблюдалась у 41,9% пациентов, тогда как низкая – всего у 19,6%. В среднем через $3 \pm 1,2$ мес после COVID-19 было зафиксировано нарастание лабораторной активности ревматоидного артрита: увеличение средних значений СРБ относительно исходных (с $26,08 \pm 0,92$ до $31,28 \pm 6,34$ мг/л) и РФ (с $29,5 \pm 10,12$ до $50,1 \pm 11,64$ ед/мл). У пациентов с СЗСТ в постковидном периоде отмечалось про-

Рис. 8. Схема эволюции суставного синдрома после COVID-19

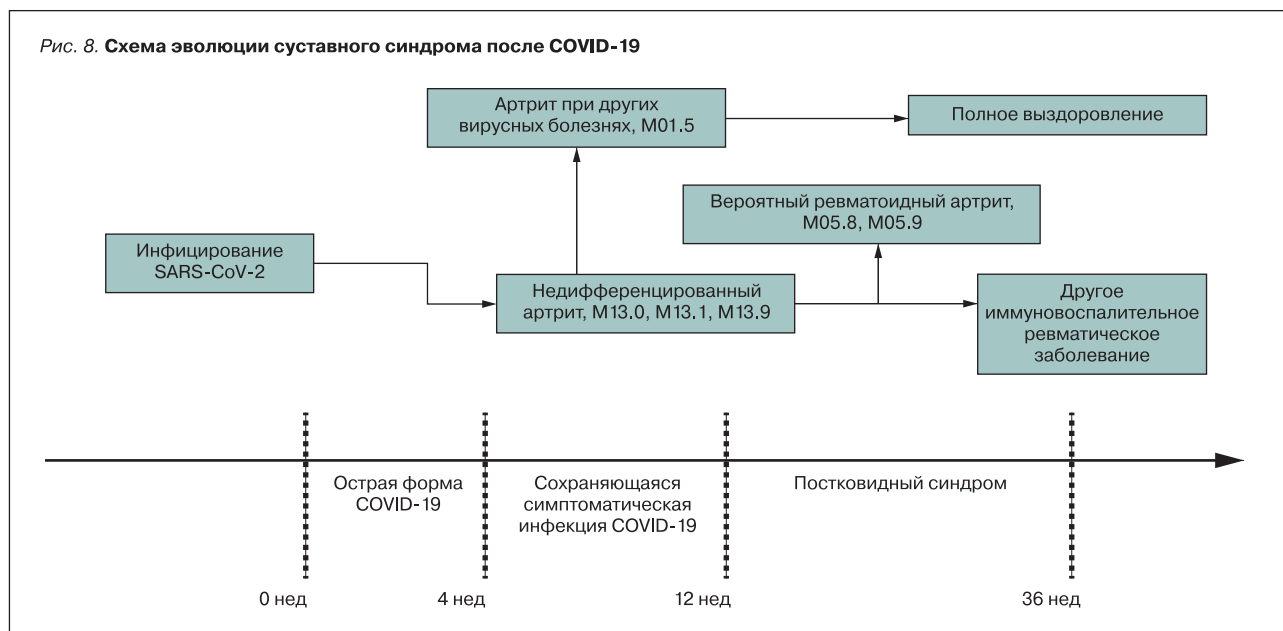


Таблица 2. Наиболее частые варианты поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Проявления	ССД	РА	СКВ	СЗСТ	БШ	ДМ/ПМ	СВ
Дыхательные пути	-	++	+	+	++	-	+
Интерстициальные пневмонии	+++	++	+	++	++	+++	++
Плеврит	+	++	+++	+	+	-	+
Легочная гипертензия	+++	-	+	++	+	+	+
Диффузное альвеолярное повреждение	-	-	+	-	-	-	++

Примечание: ССД – системная склеродермия; РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; БШ – болезнь Шегрена; ДМ – дерматомиозит; ПМ – полимиозит; СВ – системные васкулиты.

грессирование показателей клинической активности и существенное повышение уровня АНФ: при болезни Шегрена – максимум до 1:163 840, при СКВ – максимум до 1:40 960, при системной склеродермии – максимум до 1:5280.

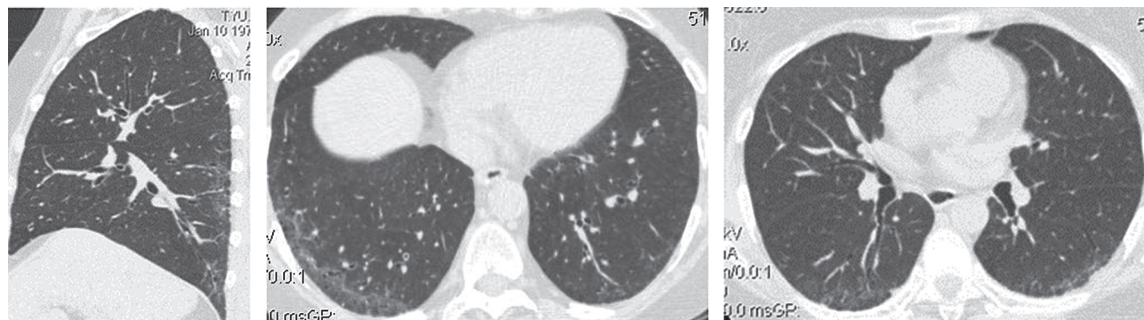
Перенесшие COVID-19 пациенты с интерстициальным поражением легких в рамках СЗСТ имеют высокий риск осложненного течения лонг-ковида (прогрессирующий легочный фиброз, дыхательная недостаточность) и требуют динамического наблюдения и интенсификации лечения [24, 25]. Отметим, что наблюдается сходство клинических признаков интерстициального поражения легких

(кашель, одышка, крепитация) и КТ-признаков со стороны легких (матовое стекло, ретикуляция, тракционные бронхоэктазы) у пациентов с СЗСТ и новой коронавирусной инфекцией (табл. 2, рис. 9, 10). Общими клиническими и физикальными признаками являются сухой кашель, одышка на вдохе, крепитация при аускультации, КТ-признаками – двустороннее полисегментарное поражение интерстиция и сосудов легких (табл. 3).

Показания для госпитализации в ревматологический стационар у пациентов с ИВРЗ после перенесенной новой коронавирусной инфекции включают высокую клинико-лабораторную активность

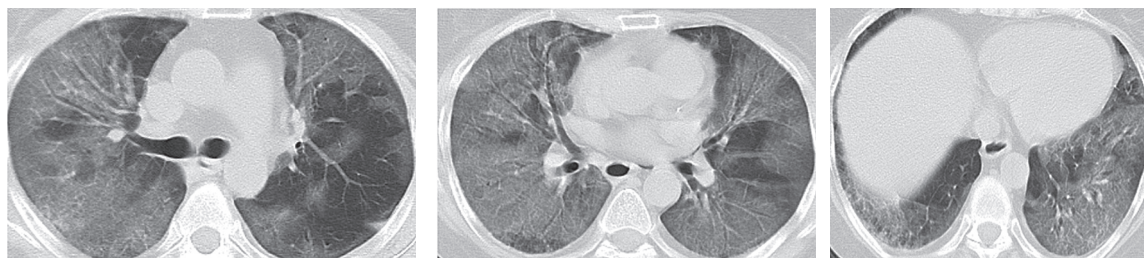
74

Рис. 9. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки Р. (63 года) с системной склеродермией (от 09.07.2020 г.).



Комментарий: картина двусторонних интерстициальных изменений по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами в нижних долях обоих легких, больше справа.

Рис. 10. Результаты компьютерной томографии органов грудной пациентки Р. на фоне новой коронавирусной инфекции (от 15.12.2020 г.)



Комментарий: диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», очаги консолидации, ретикуляции. Поражение более 75% легочной ткани. КТ4.

Таблица 3. Основные дифференциально-диагностические признаки COVID-19 и интерстициального поражения легких на фоне иммуновоспалительных ревматических заболеваний

COVID-19	ИПЛ на фоне ИВРЗ
<ul style="list-style-type: none"> • Возникает внезапно. • Сопровождается поражением верхних дыхательных путей, лихорадкой, миалгией, возможны диарея, головная боль. • Высокий уровень СОЭ, СРБ, Д-димера. • Быстро (в течение нескольких дней) нарастает КТ-картина легочных изменений с обратной динамикой в течение нескольких месяцев. • Быстро (в течение нескольких дней) снижается сатурация O₂. • Характер поражения сосудов – тромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> • Возникает исподволь. • Возникает обычно на фоне других признаков ИВРЗ. • Лабораторные показатели повышаются при обострении или в дебюте (СКВ, СВ) заболевания, степень повышения ниже. Д-димер повышается на фоне АФС. • Прогрессирует медленно (годами). • КТ-картина прогрессирует медленно (годами) без обратной динамики. • Сатурация O₂ снижается постепенно. • Характер поражения сосудов – васкулит, фиброз сосудистой стенки

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; СКВ – системная красная волчанка; СВ – системные васкулиты; АФС – антифосфолипидный синдром; КТ – компьютерная томография.

основного заболевания, увеличение числа пораженных органов и систем, отсутствие эффекта от проводимой терапии на амбулаторном этапе [26].

Возможные исходы лонг-ковида у пациентов с ревматическими заболеваниями

Вероятными исходами лонг-ковида при ревматических заболеваниях являются полная обратная динамика суставного синдрома у пациентов с поствирусными артритами, дебют либо обострение ИВРЗ, а также ухудшение течения коморбидной патологии (гипертонической болезни, ИБС, ХСН, СД, ХБП) [27].

Рекомендации по ведению пациентов с ревматическими проявлениями постковидного синдрома

Терапия постковидного синдрома у пациентов с ревматическими проявлениями должна носить персонализированный характер и определяться особенностями этого состояния у конкретного пациента – выраженностью висцеральной патологии (дыхательная и сердечная недостаточность, ХБП и др.), наличием признаков системной воспалительной реакции, болей в суставах и мышцах, выраженной утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [28].

Пациентам с постковидным артритом требуется назначение НПВП, коротких курсов ГКС (преднизолон ≤10 мг/сут в течение 5–7 дней), а при наличии депрессивных расстройств – антидепрессантов и антиконвульсантов [29, 30].

С учетом обострения течения ИВРЗ в постковидном периоде необходимо возобновление иммуносупрессивной терапии при легком течении новой коронавирусной инфекции через 1 нед после отрицательных мазков на SARS-CoV2, при среднем варианте течения – через 2–3 нед, а при тяжелом течении – через 4 нед.

Для пациентов с ревматоидным артритом, развившимся после новой коронавирусной инфекции, необходимо назначение базисной терапии в виде метотрексата (15–25 мг/нед), либо лефлуномида

(20 мг/сут), либо сульфасалазина (2000 мг/сут). При средней и высокой активности заболевания, несмотря на прием синтетических базисных противоревматических средств, может быть начато применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных средств (табл. 4). При наличии воспалительного полиартрита показано применение ГКС (преднизолон ≤10 мг сут) или НПВП [31].

При сохраняющейся активности болезни показано назначение ГИБП – тоцилизумаба (внутривенно капельно в дозе 4 или 8 мг/кг 1 раз в 4 нед либо 162 мг п/к 1 раз в неделю через 10–17 дней после выздоровления) либо ритуксимаба (внутривенно капельно, 1000 мг, в 1-й и 15-й дни цикла, не ранее чем через 30 дней после выздоровления, с учетом клинической ситуации) [28].

Пациентам с впервые диагностированной СКВ следует назначать аминохинолиновые препараты в полной дозировке: гидроксихлорохин (200 мг 2 раза в сутки) или хлорохин (250 мг 2 раза/сут) в течение 10–14 дней, затем по 1 таблетке длительно, постоянно. У беременных с СКВ использование гидроксихлорохина (200 мг/сут) и хлорохина (250 мг/сут) следует продолжить. Терапия ГКС и иммуносупрессантами проводится в полной дозе с учетом активности и органного поражения. По показаниям может быть начато применение белимумаба (табл. 5) [29].

Следует отметить, что терапия дексаметазоном в дозе 16–32 мг/сут, назначаемая в период лечения новой коронавирусной инфекции, может «смазывать» картину активности ИВРЗ. С учетом этой ситуации требуется обязательное назначение иммуносупрессивной терапии после выздоровления (с учетом представленных выше рекомендаций) и регулярное динамическое наблюдение за такими пациентами для коррекции лечения [32].

Пациентам с ранним ОА при болевом синдроме показано местное назначение НПВП в форме мазей или гелей (Вольтарен Эмульгель, гель

Таблица 4. Механизмы действия, дозы, схемы введения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных средств при лечении пациентов с ревматоидным артритом, перенесших COVID-19

Препарат	Механизм действия	Форма выпуска	Схема введения	Начало приема или возобновление после выздоровления (дни)
Инфликсимаб (Ремикейд)	Химерное моноклональное антитело к ФНО- α	Флакoн с лиофилизатом для приготовления раствора, 100 мг	Схема внутривенного введения: 0, 2 и 6-я недели, затем – каждые 8 нед (3 мг/кг массы тела)	Через 10–17 дней после выздоровления
Адалимумаб (Хумира)	Человеческое моноклональное антитело к ФНО- α	Предзаполненный шприц, 40 мг	Подкожно, 1 раз в 2 нед	Через 10–17 дней после выздоровления
Этанерцепт (Энбрел)	Растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора, соединенная с Fc-фрагментом IgG1 человека	Предзаполненный шприц, по 25 и 50 мг, также в варианте аутоинъектора (под названием «Майклик»)	Подкожно, 1 раз/нед (50 мг) или 2 раза/нед (25 мг)	Через 10–17 дней после выздоровления
Голimumаб (Симпони)	Человеческое моноклональное антитело к ФНО- α	Шприц-аутоинъектор, 50 мг	Подкожно, 1 раз/мес	Через 10–17 дней после выздоровления
Цертолизумаб пэгoл (Симзия)	Гуманизированное моноклональное антитело к ФНО- α	Предзаполненный шприц, 200 мг	Схема инициации: 0, 2, 4-я недели по 400 мг, затем 1 раз в 2 нед (200 мг) или 1 раз в 4 нед (400 мг), подкожно	Через 10–17 дней после выздоровления
Абатацепт	Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов	Предзаполненный шприц по 125 мг, флакон по 50мг/кг	1 раз/нед по 125 мг для подкожно введения, или внутривенно по 50 мг/кг на 0, 2, 4-й неделях, затем 1 раз в 4 нед	Через 10–17 дней после выздоровления
Тоцилизумаб	Гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые направлены против мембранной и растворимой форм ИЛ-6-рецепторов (sIL-6R и m sIL-6R)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл. Раствор для подкожного введения	Внутривенно капельно в дозе 4 или 8 мг/кг в течение как минимум 1 ч, 1 раз в 4 нед либо 162 мг подкожно 1 раз/нед	Через 10–17 дней после выздоровления
Сарилумаб	Человеческое моноклональное антитело против IgG1 к рецептору ИЛ-6	Раствор для подкожного введения	200 мг 1 раз в 2 нед для п/к введения	Через 10–17 дней после выздоровления
Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело. Специфически связанное с трансмембранным антигеном CD20	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл	Внутривенно капельно, 1000 мг, в 1-й и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии 400 мг/ч	Не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)
Тофацитиниб	Селективный ингибитор сигнальных путей через систему янус-киназ – белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции мДНК клеток-мишеней	Таблетки для приема внутрь	5 мг 2 раза в сутки	Через 10–17 дней после выздоровления
Барицитиниб	Ингибитор янус-киназы (JAK) белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции мДНК клеток-мишеней	Таблетки для приема внутрь	4 мг 1 раз/сут	Через 10–17 дней после выздоровления
Упадацитиниб	Селективный обратимый ингибитор JAK 1	Таблетки для приема внутрь	15 мг 1 раз/сут	Через 10–17 дней после выздоровления

Примечание: ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ – интерлейкин.

Таблица 5. Схемы назначения иммуносупрессивной и биологической терапии пациентам с системной красной волчанкой в постковидном периоде

Препарат	Механизм действия	Схема применения	Начало приема или возобновление после выздоровления (дни)
Метилпреднизолон	Синтетический глюкокортикоид, обладающий противовоспалительным иммуносупрессивным эффектом	По 500–1000 мг внутривенно капельно № 3, повторные введения 1 раз/мес при люпус-нефрите в комбинации с циклофосфаном	Начать незамедлительно при высокой активности и прогрессирующей органной патологии
Преднизолон	Синтетический глюкокортикоид, обладающий противовоспалительным иммуносупрессивным эффектом	0,5–1 мг/кг при высокой активности, поддерживающая доза 5–10 мг/сут	Не прекращать в период заболевания, коррекция дозы с учетом активности заболевания
Гидроксихлорохин	Противовоспалительное, иммуносупрессивное действие	По 200 мг 2 раза/сут, 14 дней. Затем по 200 мг длительно, постоянно	Не прекращать в период COVID, продолжить применение
Хлорохин	Противовоспалительное, иммуносупрессивное действие	По 250 мг 2 раза/сут, 14 дней. Затем по 250 мг длительно, постоянно	Не прекращать в период COVID, продолжить применение
Азатиоприн	Иммуносупрессант	По 50 мг 1–2 раза/сут	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Микофенолата мофетил	Иммуносупрессант	По 500 мг 3 раза/сут	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Циклофосфамид	Алкилирующий иммуносупрессант	Внутривенно капельно по 600–1000 мг в комбинации с метилпреднизолоном в 1-й или 3-й дни введения либо перорально по 50 мг 2 раза/сут, 6 дней в неделю	Возобновить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)
Циклоспорин	Иммуносупрессант	3 мг/кг в 2 приема	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Белимумаб	Человеческое моноклональное антитело класса IgG, которое связывается с растворимым Blyс	Первые 3 инфузии по 10 мг/кг веса внутривенно капельно (0–14–28-й дни) и далее ежемесячно в течение не менее 6 мес	Продолжить
Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело. Специфически связанное с трансмембранным антигеном CD20	Внутривенно капельно, 1000 мг, в 1-й и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии 400 мг/ч	Начать терапию не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)

Долобене, крем Долгит, гель Ибупрофен, гель Диклак и др.) или прием парацетамола в дозе до 3 г/сут. Особое место в схеме медикаментозного лечения коморбидных пациентов с ОА в условиях пандемии занимают симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA). С учетом особенностей патогенеза COVID-19 в этой группе лекарственных средств предпочтение следует отдавать парентеральным препаратам, не усиливающим протромбогенные свойства крови. У больных с воспалительным фенотипом ОА, развившегося после новой коронавирусной инфекции, препаратом

выбора может служить Алфлутоп, который характеризуется ранним анальгетическим эффектом (на второй неделе терапии), нарастающим эффектом в течение 3 мес по окончании курсового лечения и длительным периодом последействия – до 4–6 мес. Важным практическим преимуществом Алфлутопа следует считать отсутствие влияния на параметры гемокоагуляции и снижение потребности в НПВП, вследствие чего уменьшается риск тромботических осложнений, характерных для лонг-ковида. Короткий курс введения Алфлутопа (10 внутримышечных инъекций по 2,0 мл через день) спо-

Таблица 6. Структурно-модифицирующие препараты, применяемые для лечения пациентов с остеоартритом, перенесших COVID-19

Препарат	Состав	Лекарственная форма	Доза, способ и длительность применения
Алфлутоп®	Биоактивный концентрат мелких морских рыб. Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитин сульфат, кератан сульфат, дерматан сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка	Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения, ампулы из темного стекла по 1 и 2 мл	При полиостеоартрите и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл в день, курс лечения составляет 20 инъекций (по 1 инъекции в день в течение 20 дней) или по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней). При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1–2 мл в каждый сустав с интервалом 3–4 дня. Всего на курс 5–6 инъекций в каждый сустав. Возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного методов введения. Курс лечения целесообразно повторить через 6 мес после консультации врача
Арта®	Хондроитин сульфат натрия 500 мг + глюкозамин гидрохлорид 500 мг	Таблетки	Внутрь по 1 таблетке 2 раза/сут, продолжительность курса лечения – 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
Арта® МСМ Форте*	Хондроитин сульфат 400 мг + глюкозамин гидрохлорид 500 мг + метилсульфанилметан 300 мг + гиалуронат натрия 10 мг	Таблетки	Внутрь, по 1 таблетке 2 раза/сут в течение 3 нед, затем по 1 таблетке 1 раз/сут, курс лечения не менее 3 мес
Артродарин®	Диациреин 50 мг	Капсулы	Внутрь, по 1 капсуле 2 раза/сут (утром и вечером), курс лечения 4–6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
ДОНА®	Глюкозамина сульфат (кристаллический)	Таблетки 750 мг	По 1 таблетке 2 раза/сут, продолжительность курса терапии 2 мес, повторные курсы можно повторять с интервалом 2 мес
		Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1500 мг	По 1 саше 1 раз/сут, за 20 мин до еды, курс 2 мес. Перед применением содержимое пакетика растворить в 200 мл воды. Повторные курсы можно повторять с интервалом 2 мес
		Раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл	Внутримышечно по 1 ампуле (400 мг) 3 раза/нед в течение 4–6 нед. Перед применением содержимое 1 ампулы (2 мл) развести прилагаемым растворителем (1 мл) в одном шприце
Мукосат®	Хондроитина сульфат	Раствор для внутримышечного введения, 100 мг/мл; ампулы по 1 мл	Внутримышечно, по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения – 25–30 инъекций, повторные курсы каждые 6 мес
		Таблетки 250 мг	Внутрь по 1 таблетке 3 раза/сут, продолжительность курса лечения – 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
Пиаскледин®	Неомыляемые соединения масла соевых бобов 200 мг, масла авокадо 100 мг	Капсулы	Внутрь по 1 капсуле/сут, предпочтительно утром во время еды, запивая 250 мл воды. Курс лечения – 6 мес, повторные курсы – каждые 6 мес
Румалон®	Гликозаминогликан-пептидный комплекс	Раствор для внутримышечного введения; ампулы из светозащитного стекла темного цвета с белым кольцом излома, по 1 или 2 мл	Препарат вводят глубоко внутримышечно: в первый день – 0,3 мл, во второй день – 0,5 мл и далее 3 раза в неделю по 1 мл в течение 5–6 нед. Повторный курс лечения – после консультации врача по той же схеме
Структум®	Хондроитина сульфат	Капсулы 500 мг	По 1 капсуле 2 раза/сут, продолжительность курса терапии – 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
Сустагард® артро	Глюкозамина сульфат	Раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл; ампулы 2 мл (А) в комплекте с растворителем (Б)	Непосредственно перед введением смешивают содержимое ампулы А и Б и вводят внутримышечно 3 раза/нед в течение 4–6 нед
	Глюкозамина сульфат + натрия хлорид	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1884 мг	По 1 пакету/сут, предварительно растворив содержимое в стакане воды. Курс лечения 6–12 нед

(Продолжение таблицы на следующей странице)

(Начало таблицы на предыдущей странице)

Терафлекс®	Глюкозамина гидрохлорид 500 мг + хондроитина сульфат натрия 400 мг	Капсулы	По 1 капсуле 3 раза/сут в течение трех первых недель, затем по 1 капсуле 2 раза/сут. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 мес
Терафлекс® Адванс	Глюкозамина сульфат 250 мг + хондроитина сульфат натрия 200 мг + ибупрофен 100 мг	Капсулы	По 2 капсулы 3 раза/сут. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 нед
Хондрогард®	Хондроитина сульфат	Раствор для внутримышечного введения, 100 мг/мл; ампулы по 1 или 2 мл	Внутримышечно, по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения – 25–30 инъекций, повторные курсы каждые 6 мес

Примечание: * – не зарегистрировано как лекарственное средство.

собствует удобству его применения и повышению приверженности к терапии пациентов с ОА [4].

Применение SYSADOA может быть продолжено в период заболевания COVID-19 и в постковидном периоде (табл. 6) [33]. В настоящее время отсутствуют данные об эффективности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у пациентов с ранним ОА, развившимся после новой коронавирусной инфекции.

При выраженном болевом синдроме и наличии реактивного синовита показано стартовое назначение НПВП (диклофенак 100 мг/сут, ацеклофенак 100–200 мг/сут, кетопрофен 100 мг 2 раза/сут, напроксен 275 мг 2–3 раза/сут, нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 7,5–15 мг/сут, целекоксиб 200 мг/сут, эторикоксиб 60 мг/сут) с учетом гастроинтестинальных и кардиоваскулярных рисков.

Среди местных НПВП в качестве эффективной альтернативы системным формам обезболивающих средств, которая позволяет снизить лекарственную нагрузку или полностью отказаться от НПВП системного действия, может рассматриваться препарат Вольтарен Эмульгель (1 и 2% диклофенака диэтиламина) [39, 40]. При низком

уровне системной абсорбции (меньше 6%) применение препарата Вольтарен Эмульгель позволяет достигать высоких терапевтических концентраций активного компонента в очаге воспаления, уменьшать интенсивность боли на срок до 12 ч после однократного применения и ускорять восстановительные процессы в тканях [41–44].

Таким образом, в настоящее время существуют значимые особенности течения лонг-ковида у пациентов ревматологического профиля, характеризующиеся формированием НДА, связанного с развитием ПВА, который, однако, может выступать дебютом системных аутоиммунных заболеваний. Следовательно, пациенты с постковидным НДА должны быть направлены на консультацию к ревматологу с целью расширения дифференциально-диагностического поиска для постановки критериального диагноза и назначения патогенетической терапии. У пациентов с уже существующими ревматологическими заболеваниями в период лонг-ковида нередко наблюдается обострение их течения, требующее коррекции терапии и интенсификации лечения с применением высокодозных схем ГКС, цитостатиков и ГИБП.

80



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. с соавт. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020; 2: 27–38. [Sayganov S.A., Mazurov V.I., Bakulin I.G. et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 2020; 2: 27–38 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov202012227-38>.
2. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Бакулин И.Г. с соавт. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. РМЖ. 2020; 11: 4–8. [Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Bakulin I.G. et al. Patterns of COVID-19 infection course and factors of adverse prognosis in patients with immune-mediated inflammatory disease. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2020; 11: 4–8 (In Russ.)].
3. Ткаченко О.Ю., Первакова М.Ю., Лапин С.В. с соавт. Прогностическая роль исследования цитокинов при COVID-19 ассоциированной пневмонии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021; 1: 59–69. [Tkachenko O.Yu., Pervakova M.Yu., Lapin S.V. et al. Prognostic value of cytokines in COVID-19 associated pneumonia. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 2021; 1: 59–69 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov61610>.
4. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2021; 21: 40–46. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Sarantseva L.Ye. Rational pharmacotherapy of comorbid patients with musculoskeletal system diseases in the conditions of COVID-19 pandemic. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2021; 21: 40–46 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-21-40-46>.

5. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е., Трофимов Е.А. Особенности ведения и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции Эффективная фармакотерапия. 2021; 36: 28–33. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Sarantseva L.Ye., Trofimov Ye.A. Features of management and vaccination of comorbid patients with rheumatic diseases in a pandemic of a new coronavirus infection. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2021; 36: 28–33 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-36-28-33>.
6. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. с соавт. Влияние новой коронавирусной инфекции на клиническое течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021; 2: 39–47. [Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Sarantseva L.Ye. et al. Impact of a new coronavirus infection on the clinical course of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University*. 2021; 2: 39–47 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov72269>.
7. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102597. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>.
8. Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(4): 102792. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>.
9. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. с соавт. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. Научно-практическая ревматология. 2021; 3: 255–262. [Karateev A.E., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. et al. «Post-COVID syndrome»: the focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 3: 255–262 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2021-255-262>.
10. Parisi S., Borrelli R., Bianchi S., Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(11): e655–e657. [https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30348-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30348-9).
11. Gasparotto M., Framba V., Piovella C. et al. PostCOVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(8): 3357–62. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05550-1>.
12. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021; 1: 5–30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 1: 5–30 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2021-5-30>.
13. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 20: 1–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>. Online ahead of print.
14. Weatherhead J.E., Clark E., Vogel T.P. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020; 130(12): 6194–97. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI145301>.
15. Hyrich K.L., Machado P.M. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(2): 71–72. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-00562-2>.
16. Mohabbat A.B., Mohabbat N.M.L., Wight E.C. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020; 4(6): 764–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocpiq.2020.08.002>.
17. Komaroff A.L., Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7: 606824. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.606824>.
18. Ciaffi J., Meliconi R., Ruscitti P. et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020; 4: 65. <https://dx.doi.org/10.1186/s41927-020-00165-0>.
19. Ramani S.L., Samet J., Franz C.K. et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol*. 2021; 50(9): 1763–73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00256-021-03734-7>.
20. Marks M., Marks J.L. Viral arthritis. *Clin Med*. 2016; 16(2): 129–34. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-129>.
21. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(8): 465–70. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>.
22. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 20: 1–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>. Online ahead of print.
23. Jacobs L., Paleoudis E., Bari D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243882. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243882>.
24. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(7): 859–66. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>.
25. Liu M., Gao Y., Zhang Y. et al. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81(3): e93–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.065>.
26. Peach E., Rutter M., Lanyon P. et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology*. 2021; 60(4): 1902–9. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa855>.
27. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020; annrheumdis-2020-218946. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218946>. Online ahead of print.
28. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И. с соавт. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Доступ: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya> (дата обращения – 11.01.2022). [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. A project of recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
29. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E. et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun*. 2020; 111: 102468. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102468>.
30. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395(10223): 473–75. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
31. Roongta R., Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin Rheum*. 2020; 39(11): 3237–44. <https://dx.doi.org/10.1016/10.1007/s10067-020-05358-z>.

32. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(8): 693–704. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
33. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание, переработанное и дополненное. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-ното. 2021; 696 с. [Clinical rheumatology. Guide for doctors. 3rd edition, revised and enlarged. Ed. by Mazurov V.I. Moscow: E-noto. 2021; 696 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-906023-26-1.
34. Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология.* 2018; 4: 401–404. [Belov B.S. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 4: 401–404 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-401-404>.
35. Schulze-Koops H., Specker C., Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: Considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open.* 2021; 7(1): e001553. <https://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001553>.
36. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.A. et al. American College of Rheumatology guidance for COVID 19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases – version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(7): 1093–107. <https://dx.doi.org/10.1002/art.41734>.
37. О вакцинации против COVID-19 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Доступ: <https://rheumatolog.su/news/o-vakcinacii-protiv-sOVID-19-pri-immunovospalitelnyh-revmaticheskikh-zabolevaniyah> (дата обращения – 11.01.2022). [About vaccination against COVID-19 in immunoinflammatory rheumatic diseases. URL: <https://rheumatolog.su/news/o-vakcinacii-protiv-sOVID-19-pri-immunovospalitelnyh-revmaticheskikh-zabolevaniyah> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
38. Demeco A., Marotta N., Barletta M. et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: A literature review. *J Int Med Res.* 2020; 48(8): 300060520948382. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060520948382>.
39. Zacher J., Burger K.J., Farber L. et al. Topical diclofenac emulgel versus oral ibuprofen in the treatment of active osteoarthritis of the finger joints (Heberden's and/or Bouchard's nodes): A double-blind, controlled, randomized study. *Postgraduate Medicine.* 2011; 123(5): 1–7.
40. Цурко В.В., Громова М.А. Оценка эффективности терапии у больных остеоартритом мелких суставов кистей топическим препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%). *Терапевтический архив.* 2021; 5: 599–604. [Tsurko V.V., Gromova M.A. Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2021; 5: 599–604 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200846>.
41. Sioufi A., Pommier F., Boschet F. et al. Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac emulgel. *Biopharm Drug Dispos.* 1994; 15(6): 441–49. <https://dx.doi.org/10.1002/bdd.2510150602>.
42. Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(9): 1623–34. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1352497>.
43. Predel H.G., Hamelsky S., Gold M., Giannetti B. Efficacy and safety of diclophenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Sep; 44(9): 1629–36. <https://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e318257ed41>.
44. Predel H.G., Giannetti B., Pabst H. et al. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoscelet Disord.* 2013; 14: 250. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-250>.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

Постковидный синдром можно определить как последствия новой коронавирусной инфекции, на фоне которой до 20% пациентов страдают от долгосрочных симптомов, в большинстве случаев длящихся до 12 нед, в 2,3 % случаев – более 12 нед [1–4].

Диагностика острой коронавирусной инфекции в большинстве случаев не вызывает затруднений, тогда как длительный COVID-19 имеет широкий спектр разнообразных проявлений, и поэтому диагноз постковидного синдрома не всегда является очевидным в клинической практике. В частности, по данным ВОЗ, пациенты, выздоравливающие от инфекции COVID-19, могут иметь такие стойкие симптомы, как усталость, выраженную утомляемость, сложность концентрировать внимание и снижение умственной работоспособности, забывчивость, потеря или изменение вкуса, запаха или слуха, одышка, сухой кашель, тошнота, боль в животе и грудной клетке [4–6].

Метаанализ 30 обсервационных исследований [6], проведенный в 18 странах мира, позволил выделить два основных симптомокомплекса: а) острый постковидный синдром, который характеризуется симптомами, сохраняющимися в течение месяца после первоначальной инфекции, что соответствует продолжающемуся симптоматическому COVID-19; б) хронический постковидный синдром, отличающийся сохраняющимися более 3 мес симптомами после первоначальной инфекции, что соответствует постковидному синдрому, согласно классификации NICE [3].

При продолжающемся симптоматическом COVID-19 выделено 13 преобладающих симптомов, среди которых наиболее часто встречаются быстрая утомляемость (0,37; 95% ДИ: 0,20–0,56; I2=98%); одышка (0,35; 95% ДИ: 0,16–0,562; I2=97%); тревожные нарушения (0,29; 95% ДИ: 0,19–0,40; I2=88%). Среди других проявлений отмечаются кашель, озноб, лихорадка, депрессия, нарушение памяти, нарушение концентрации внимания, головная боль, артралгия, аносмия, агевзия, торакалгия и чувство стеснения в груди. При хроническом постковидном синдроме наиболее часто наблюдаются утомляемость (0,48; 95% ДИ: 0,23–0,73; I2=100%); нарушение сна (0,44; 95% ДИ: 0,08–0,85; I2=99%) и одышка (0,39; 95% ДИ: 0,16–0,64; I2=99%), а также головная боль, аносмия, агевзия, торакалгия или чувство стеснения в груди. Согласно данным мультипараметрического анализа с учетом пола, возраста, этнической принадлежности, ИМТ и факта госпитализации, наличие только быстрой утомляемости объясняет

долгосрочное нарушение физической активности у пациентов, перенесших COVID-19 (OR 6,0; 95% ДИ: 1,0–34,9; p=0,04) [7], что, в свою очередь, влияет на течение сопутствующих заболеваний.

Обобщая основные проявления постковидного синдрома, возникающие постоянно или волнообразно, можно выделить следующие из них:

- нарушения дыхания (одышка, неполный вдох, апноэ) [8];
 - болевые синдромы различной локализации (цефалгии, миалгии, артралгии, дорсалгии) [9–11];
 - нарушения обоняния и вкусовые нарушения;
 - нарушения пищевого поведения (булимия или анорексия);
 - потеря волос, выпадение зубов, кистозные образования в полости челюстей;
 - сосудистые и васкулитные проявления на коже и иные кожные реакции;
 - резкие перепады артериального давления и пульса, аритмии, тахикардия (в том числе ортостатическая тахикардия) [8], головокружение;
 - когнитивные нарушения (нарушения памяти, расстройства концентрации внимания, дезориентация в пространстве и времени, снижение самокритики);
 - психоэмоциональные расстройства (фобии, существенно повышенный уровень тревожности, панические атаки), асоциальное поведение, гиперсексуальность;
 - выраженная астения;
 - нарушения сна;
 - расстройства деятельности ЖКТ (диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты и приема лекарственных препаратов) [12, 13];
 - дистермия (продолжительная субфебрильная температура/гипотермия/ качки температуры);
 - синдром Гийена–Барре [4, 14].
- Рассмотрим некоторые из перечисленных выше проявлений постковидного синдрома и особенности ведения пациентов с данными нарушениями.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

На фоне распространения новой коронавирусной инфекции отмечается распространение заболеваний опорно-двигательного аппарата и соответственно болевых синдромов, в связи с чем проблема ревматологических и неврологических проявлений и осложнений COVID-19, а также поиск путей ее решения представляет собой крайне важную задачу современной медицины.

Среди причин прогрессирования и развития болевых синдромов на фоне новой коронавирусной инфекции можно выделить как экзогенные, так и эндогенные причины (табл.).

По данным различных исследований и наблюдений, болевые синдромы у пациентов с COVID-19 широко распространены [9–11]. Наиболее часто наблюдаются артралгии и миалгии различной локализации (у 30–88% пациентов с COVID-19) [9–11, 15], цефалгии (до 85%) [10, 11, 16] и дорсалгии (до 30%) [15, 17, 18].

В условиях наличия вируса SARS-CoV-2 в организме и его патогенного воздействия своевременная и адекватная терапия и профилактика заболеваний опорно-двигательного аппарата приобретают существенное значение, поскольку COVID-19 способствует более быстрому развитию и более тяжелому течению данных заболеваний, о чем свидетельствует и собственный опыт, и результаты различных исследований [9, 10, 17]. Успех ведения и эффективность терапии пациентов этой категории зависит от грамотно проводимого медикаментозного лечения и физической реабилитации.

При умеренном повышении концентрации провоспалительных цитокинов и соответственно отсутствии «цитокинового шторма», т.е. отсутствии необходимости экстренного применения моноклональных антител, или после его подавления с помощью этих препаратов, а также в период реконвалесценции необходимо воздействие на патогенетические механизмы развития воспаления и боли у пациентов с нарушениями опорно-двигательного аппарата, протекающими на фоне COVID-19, с помощью лекарственных средств, которые влияют на большинство вышеописанных патогенетических механизмов.

Надо отметить, что пандемические масштабы распространенности COVID-19 способствовали беспрецедентным усилиям мирового сообщества относительно поиска лекарственных препаратов, которые могут быть эффективны при ведении пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ее осложнениями/последствиями, причем данная работа проводится в экстренном режиме. В подобных условиях анализ и изучение дополнительных показаний к назначению тех или иных препаратов, возможно, и в качестве off-label, приобретают осо-

бую роль и могут иметь крайне важное терапевтическое и прогностическое значение.

Применение инновационных препаратов, а также использование лекарственных средств, которые всесторонне изучались в течение многих лет, позволили расширить возможности терапии пациентов с инфекцией COVID-19 и ее последствиями/осложнениями, в том числе с поражением опорно-двигательного аппарата и болевыми синдромами. С этой точки зрения достаточно широкое распространение в терапии пациентов этой категории нашли такие хорошо известные и широко применяемые до пандемии COVID-19 лекарственные средства, как НПВП, миорелаксанты, витамины группы В, нуклеотиды, SYSADOA.

НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ И ВКУСА

Согласно многочисленным данным, полученным из разных стран мира, нарушения обоняния и вкуса отмечаются у 17–98% пациентов с подтвержденным COVID-19 [19–22]. Нарушения обоняния могут предшествовать появлению кашля или одышки, а также во многих случаях сопровождаться потерей вкуса. Более чем у четверти пациентов дизосмия выступает начальным симптомом заболевания. Согласно одному из исследований, нарушения обоняния развивается в среднем через 4,4 сут после инфицирования организма [23].

Изначально специалисты предполагали, что нарушение обоняния при новой коронавирусной инфекции, как, например, и при гриппе, возникает в результате повреждения обонятельного эпителия и гибели ольфакторных нейронов и соответственно носит сенсоневральный характер [24]. Более позднее исследование убедительно продемонстрировало роль в развитии anosмии еще и рецепторов АПФ2 и TMPRSS2 (мембрано-связанной сериновой протеазы). Эти рецепторы, используемые SARS-CoV-2 для проникновения в клетки, экспрессируются на слизистой оболочке обонятельного эпителия, но не на обонятельных сенсорных нейронах, а на поддерживающих клетках и стволовых клетках базального эпителия, которые, в свою очередь, наряду с железами Боумена, коэкспрессируют рецептор АПФ2 SARS-CoV-2 и протеазу белка шипа TMPRSS2 на уровнях, сравнимых с уровнями, наблюдаемыми в клетках лег-

Таблица. Причины прогрессирования и развития болевых синдромов на фоне новой коронавирусной инфекции

Экзогенные причины	<ul style="list-style-type: none"> • Режим самоизоляции и карантина, способствующий гиподинамии и развитию избыточной массы тела. • Дистанционная работа, при проведении которой часто допускается не эргономичная поза. • Отсутствие возможности получения полноценной медицинской помощи
Эндогенные причины	<ul style="list-style-type: none"> • Непосредственное патогенное влияние вируса на нервную, мышечную и хрящевую ткани. • Активация цитокинами и хемокинами ноцицепторных сенсорных нейронов. • Аутоиммунное поражение нервных стволов, связочно-мышечного аппарата и суставов. • Выраженные психоэмоциональные расстройства

ких, тогда как в зрелых обонятельных сенсорных клетках АПФ2 и TMPRSS2 не экспрессируются. Данные наблюдения позволили предположить, что SARS-CoV-2 не проникает непосредственно в нейроны, а его мишенью служат поддерживающие и стволовые клетки обонятельного эпителия [25].

Кроме того, в настоящее время рассматриваются и другие теории нарушения обоняния при COVID-19. Так, одной из причин anosмии называют образование кальциевых микротромбов в сосудах, которые питают глию — клетки микроокружения нейронов, отвечающих за обоняние. Многие специалисты склонны предполагать смешанный характер anosмии при новой коронавирусной инфекции.

Выделяют следующие виды расстройства обоняния:

- гипосмия — снижение восприятия обоняния;
- anosмия — отсутствие обоняния;
- паросмия — искажение нормального восприятия запахов (например, вместо запаха шоколада пациент слышит запах гниющих продуктов);
- фантозмия — восприятие запахов при их отсутствии;
- каосмия — приступы ощущения неприятных отвратительных запахов.

В случае, когда нарушения обоняния при COVID-19 имеют транзиторный характер, в проведении системных мер лечения необходимости не возникает. Если же anosмия теряет транзиторный характер, персистирует после купирования других симптомов заболевания и существует более 2 нед, то необходимо проведение контроля обонятельной функции в динамике и применения медикаментозных и немедикаментозных средств для восстановления обоняния.

Прежде всего применяют обонятельный тренинг, конечная цель которого заключается в обучении пациента, потерявшего обоняние, снова распознавать запахи, а задачи состоят в активации обонятельных рецепторов и реконструкции нейронных связей [26, 27]. Механизм действия такого тренинга основан на пластичности обоняния, т.е. способности нейронов обонятельной зоны к восстановлению и способности головного мозга распознавать, запоминать, хранить запахи и соотносить их с увиденными и услышанными образами. Необходимо отметить, что при проведении данных упражнений пациент тренирует как само обоняние, так и обонятельную память.

Перед началом курса обонятельного тренинга проводится ольфактометрия. Для выполнения тренинга необходим набор хорошо знакомых ярких и устойчивых запахов, связанных с прямыми образами (кофе, шоколад, ментол, тимьян, клубника, шоколад, жасмин, мандарин, розмарин, бергамот, гадения, роза, лимон, анис, эвкалипт, гвоздика).

Техника обонятельного тренинга заключается

в попеременном вдыхании 4 различных запахов в течение 20 с каждый с акцентом на особенностях каждого запаха; при этом пациент лишь принимает мелкими легкими вдохами. Тренировка осуществляется ежедневно 2 раза (утром и вечером) в течение как минимум 3 мес. По истечении этих 3 мес вновь выполняется ольфактометрия для определения результатов тренинга. Если восстановление обоняния не наблюдается, тренировка продолжается. Сигналом к началу восстановления нередко служит искажение запахов, обусловленное неполной регенерацией обонятельных рецепторов, которые воспринимают ароматы либо не полностью, либо избирательно.

Для повышения эффективности обонятельного тренинга можно рекомендовать более длительный курс тренировок (более 32 нед), использование запахов с высокой концентрацией, а также смена одорантов каждые 3 мес.

В рамках комплексного ведения пациентов с нарушением обоняния используются следующие дополнительные методы и средства:

- смазывание висков и переносицы ментоловым маслом;
- использование ароматических ламп;
- массаж переносицы, запястий, голеней ароматическими маслами;
- использование свежевыжатого сока чистотела (интраназально по 1 капле в каждый носовой ход 3 раза/сут);
- вдыхание ароматов трав (смеси из ромашки, мяты, тмина, ландыша);
- ингаляции (лимонно-эфирные, камфорно-ментоловые);
- разжевывание гвоздики, кресс-салата и других продуктов, ярко стимулирующих вкусовые и обонятельные рецепторы.

Согласно результатам широкомасштабного исследования, проведенного в трех университетских клиниках Бельгии, при нарушении обоняния, возникшего на фоне COVID-19 наиболее эффективны обонятельный тренинг и цитрат натрия (соль лимонной кислоты) [28].

Как уже сказано выше, одна из причин anosмии при COVID-19 — образование кальциевых микротромбов в сосудах, которые питают глию — клетки микроокружения нейронов, отвечающих за обоняние. Цитрат натрия растворяет микрокристаллы кальция в сосудах и вымывает их из слизистой оболочки носа. Эффективность этого средства при восстановлении обоняния была статистически значимо показана и до появления COVID-19 [29].

Также при нарушении обоняния целесообразно использовать такую медикаментозную терапию, как ингибиторы холинэстеразы, нуклеотиды и витаминные группы В. В частности, это касается витамина В₁₂, который участвует в процессах миелинизации обонятельных периферических нейронов и имеет

доказанный эффект в терапии больных с нарушением функции обоняния [30], особенно у пожилых лиц, пациентов с СД, гипергомоцистеинемией, тромбофилией и других людей из группы риска со сниженным уровнем цианокобаламина [30]. Пероральная терапия высокодозным (1000 мкг) цианкобаламином, тиамином и пиридоксином рациональна в рамках проведения реабилитационных мероприятий у лиц, уже перенесших COVID-19 и столкнувшихся с его последствиями в виде клинических признаков (в том числе нарушения обоняния) недостатка витаминов группы В [31].

Ряд исследователей свидетельствуют об эффективности при восстановлении обоняния омега-3 жирных кислот (по 500–1000 мг/сут) [26, 27, 32]. Согласно исследованиям других авторов, определенным эффектом обладает комбинация ретинола (витамина А) и цинка, однако к единому мнению относительно эффективности такого сочетания специалисты пока не пришли; в настоящее время проводятся новые исследования в данном направлении [26, 27, 32, 33]. При назначении этих препаратов необходимо предупредить пациента о нежелательности длительного применения высоких доз ретинола.

Интраназальные ГКС рекомендуются к использованию лишь при сопутствующих признаках воспаления слизистой оболочки полости носа и соответствующем коморбидном фоне. Так, в соответствии с положениями документа ВОЗ ARIA (англ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — аллергический ринит и его влияние на астму), разработанного Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии [34], пациентам, перенесшим COVID-19 на фоне бронхиальной астмы, аллергического ринита и полипозного риносинусита, необходимо продолжение базисной терапии ингаляционными и/или интраназальными ГКС в обычном режиме. Отмена базисной терапии, например, при сезонном аллергическом рините, способствует усилению симптомов, в частности, чихания, и соответственно распространению инфекции [34]. Кроме того, известно, что ГКС способны повышать защитный потенциал эпителиального покрова верхних дыхательных путей, в том числе к воздействию вирусов [35, 36]. Дополнительную безопасность местного лечения ГКС обеспечивает использование этих препаратов в дегидрированной форме.

АСТЕНИЯ

Астенический синдром относится к наиболее частым длительно существующим симптомокомплексам у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 [37, 38]; нередко он наблюдается в течение более 100 дней после первоначального инфицирования [38]. Как у пациентов трудоспособного

возраста (39 ± 15 лет) со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, так и у пожилых больных астенический синдром может возникать уже в дебюте заболевания в одинаковом проценте случаев — 63,3% [39]. У половины пациентов моложе 70 лет астенические проявления отмечаются через 1 мес от начала заболевания, а в 40% случаев — через 2 мес [39]. Наиболее тяжелые и выраженные формы постинфекционной астении наблюдаются более чем у половины (55%) лиц старше 70 лет, перенесших COVID-19 [40].

Под астенией понимают болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью, с неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпимостью и нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, плохой переносимостью или полной непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Для выявления астенического симптома разработаны специальные шкалы и опросники, среди которых можно выделить субъективную шкалу оценки астении MFI-20 и шкалу астенического состояния [41].

Субъективная шкала оценки астении MFI-20 (англ. Multidimensional Fatigue Inventory) предназначена для экспресс-диагностики этого состояния. Она состоит из 5 субшкал, в соответствии с которыми оцениваются общие астенические проявления, уровень активности и мотивированности пациента, а также физические и психические проявления астении. Шкала астенического состояния разработана на базе данных клинико-психологических наблюдений и Миннесотского многомерного личностного опросника MMPI (англ. Minnesota Multiphasic Personality Inventory) [42], разработанного американскими психологами в 1940 г., который пользуется большой популярностью среди врачей, психологов, социологов и педагогов. С помощью этого опросника выявляют психосоциальные особенности человека, его психоэмоциональное состояние, а также психологическую совместимость и адаптивность в коллективах, возможность сотрудников занимать определенные должности и ряд других вопросов.

Опросник MMPI включает 566 различных утверждений, на которые испытуемому необходимо дать положительный или отрицательный ответ. На основании этих ответов формируются 10 основных клинических шкал, позволяющих сделать заключение о психологических характеристиках личности испытуемого. Кроме того, согласно результатам этого опросника, возможно формирование дополнительных шкал, которые способствуют обнаружению таких личностных особенностей исследуемого человека, как склонность к употреблению алкоголя и совершению преступлений,

способность к обучению, эгоистичность, застенчивость, наивность и ряд других.

Ведение пациента с астенией включает 4 основных направления: общие рекомендации, диетические особенности, медикаментозную терапию и психотерапию.

Среди общих рекомендаций прежде всего можно выделить оптимальный режим труда и отдыха, введение в режим дня оздоравливающих адекватных физических нагрузок, достаточно длительный отдых и смена обстановки (отпуск, санаторно-курортное лечение, туристическая поездка), отказ от контакта с вредными воздействиями и ряд других мер.

К диетическим рекомендациям при астении относится прежде всего повышенное содержание в рационе продуктов, содержащих триптофан в достаточной концентрации, в частности бананы, мясо индейки, сыр, хлеб грубого помола, а также продукты с повышенным содержанием витаминов группы В (печень, яйца, веджимайт) и витамина С (шиповник, черная смородина, облепиха, киви, клубника, цитрусовые, яблоки, салаты из сырых овощей и свежие фруктовые соки).

Среди медикаментозных средств при астении применяются адаптогены растительного происхождения: женьшень, родиола розовая, китайский лимонник, элеутерококк, пантокрин, а также препараты, содержащие комплексы витаминов

(витамины группы В, С, РР) и микроэлементов (цинк, магний, кальций). И, безусловно, при влиянии на постинфекционную астению необходимо ориентироваться на патогенетическую терапию, учитывая различные механизмы развития астенического состояния. В частности, по данным биохимических исследований показано, что витамин В₁₂ может ингибировать РНК-полимеразную активность вирусного белка NSP12, участвующего в репликации SARS-CoV-2. В структуре NSP12 место связывания цианокобаламина перекрывается с таковым у РНК, именно поэтому витамин В₁₂ может ингибировать активность вирусной РНК-полимеразы [43]. В связи с этим целесообразным подходом к уменьшению симптомов астении и воздействию на патогенез заболевания служит пероральный прием высокодозированного В₁₂ (1000 мкг) [44].

Учитывая необходимость проведения активной как двигательной, так и дыхательной реабилитации, крайне важным представляется обеспечение выраженного медикаментозного влияния на синдром астении, поскольку последний в существенной степени препятствует проведению активной реабилитации и соответственно восстановлению функций пациента.

При выборе медикаментозных средств, способных обеспечить значительную стенизацию организма, необходимо опираться на патогенетические

механизмы формирования астенического состояния на фоне коронавирусной инфекции — оксидантный стресс, энергодефицит и др. В частности, показано влияние комбинированного лекарственного препарата Цитофлавин, содержащего янтарную кислоту, никотинамид, инозин и рибофлавин, на ключевые патофизиологические звенья полиорганной недостаточности при инфекции COVID-19 за счет усиления процессов тканевого дыхания и восстановления митохондриального звена энергетического обмена клетки, что позволяет оптимизировать терапию и улучшить течение и исходы заболевания [44]. Добавление курсового последовательного применения Цитофлавина (10,0 мл на 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней 1 раз/сут с переходом на пероральную форму препарата — по 2 таблетки 2 раза/сут в течение 25 дней) в схему комплексной реабилитации постковидного синдрома позволяло достоверно улучшить общее функциональное состояние организма, снизить выраженность астенического синдрома и повысить толерантность к физическим нагрузкам [45].

Другой лекарственный препарат — Нанотропил Ново (фонтурацетам), зарекомендовавший себя как эффективное ноотропное средство в терапии заболеваний, сопровождающихся физической и умственно-психической утомляемостью и апатией, также рассматривается как элемент комплексной терапии пациентов с постковидными астеническими проявлениями [46].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Частыми проявлениями постковидного синдрома, наряду с быстрой утомляемостью или слабостью, выступают когнитивные нарушения (КН). В частности, по данным онлайн-опроса 4182 пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, установлено, что КН испытывали 85,1% участников, описывая их как «туман в голове» (англ. brain fog) [47]. При более подробном анализе расстройств когнитивной сферы выявлено, что чаще всего у пациентов наблюдалось снижение концентрации внимания (74,8%), проблемы при выполнении интеллектуальной работы (64,9%), нарушение управляющих функций (57,6%), трудности в принятии решений (54,1%) и замедленность мышления (49,1%) [47]. Анализ российской популяции пациентов обнаружил схожую картину постковидных нарушений [48]: у 47,1% из 2649 госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом инфекции COVID-19 наблюдался хотя бы один симптом через 6–8 мес после выписки из стационара [48], причем лидирующими в этом перечне были астения (21,2%) и КН (9,1%). Нарушение внимания — одно из пяти самых частых проявлений перенесенной инфек-

ции COVID-19, отмечаемое почти у половины (44%) пациентов [49].

Анализ данных 431 051 человека, перенесших коронавирусную инфекцию, из Биобанка Великобритании обнаружил, что только один фактор инфицирования COVID-19 является статистически значимым для последующего нарушения у них когнитивных функций [50]; при этом механизмы и патогенетические процессы таких расстройств не до конца понятны. У пациентов старшего возраста с деменцией инфекция COVID-19 может дебютировать с нетипичных психопатологических симптомов: беспокойства, возбужденности, дезориентации, бреда, отказа от помощи или потери аппетита [51, 52]. Указанные атипичные симптомы могут замедлять процесс постановки правильного диагноза у больных с деменцией, увеличивая риск развития осложнений и смерти. Проведенное в Великобритании наблюдательное исследование с участием 125 стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией продемонстрировало необычные проявления инфекционного заболевания: в частности, у 6 пациентов наблюдались неврологические симптомы в виде «когнитивного расстройства, сходного с деменцией» [52].

Опубликованные американскими коллегами данные ретроспективного исследования 50 пациентов среднего возраста с неврологическими проявлениями, госпитализированных в связи с инфекцией COVID-19, продемонстрировали, что в 40% случаев у исследуемых наблюдалась острая цереброваскулярная патология, в том числе ишемический инсульт (20%), внутримозговое кровоизлияние (8%) и субарахноидальное кровоизлияние (8%) [53]. У 24% больных развивались эпилептические приступы с последующей головной болью и кратковременными нарушениями памяти. Важно добавить, что у пациентов, включенных в исследование, часто наблюдались такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия (60%), СД 2-го типа (60%) и ожирение (42%).

К основным причинам развития КН при COVID-19 относят [54, 55]:

- непосредственное поражение головного мозга вирусом SARS-CoV-2 с развитием энцефалита или энцефаломиелита;
- постреанимационные осложнения в рамках синдрома последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдрома), что связано, помимо прочего, с нахождением пациента на ИВЛ, медикаментозной седацией и применением ряда лекарственных средств;
- проявления цереброваскулярных заболеваний вследствие инфекции COVID-19, опосредованные эндотелиальной дисфункцией, нарушением гемостаза, системной воспалительной реакцией и другими факторами;
- постковидный синдром.

Результаты проведенного Имперским колледжем Лондона (Imperial College London) исследования 84 285 людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, свидетельствуют о том, что в ряде тяжелых случаев течения заболевания когнитивный дефицит может длиться месяцами. При этом возникновение КН у таких пациентов может быть сопоставимо с последствиями старения мозга на протяжении 10 лет [56].

На сегодняшний день патогенез КН, связанных с COVID-19, не до конца ясен. Вместе с тем обсуждается мультифакторная природа возникновения этих нарушений, обусловленная, с одной стороны, нейротропностью и нейроинвазивностью вируса SARS-CoV-2, а с другой — чрезмерным нейровоспалительным ответом организма на тяжелую системную инфекцию, когда возникают усиленные и нерегулируемые иммунные реакции или «цитокиновый шторм», сопровождающийся выработкой чрезмерного количества провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6 и др.). Если такая реакция в организме стабильно продолжается, то развивается системное воспаление, нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера с дальнейшим повреждением церебральных нейронов и глиальных клеток. При тяжелом течении инфекции COVID-19 наблюдается чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов, а у выживших пациентов сохраняются осложнения заболевания со стороны ЦНС [57, 58].

Известно, что провоспалительные цитокины нарушают способность микроглиальных клеток фагоцитировать β -амилоид, при накоплении которого формируются амилоидные бляшки, и развивается болезнь Альцгеймера [59]. Данные нейровизуализационных исследований неоднократно демонстрировали повреждения различных структур головного мозга, связанные с новой коронавирусной инфекцией [60]; одним из самых чувствительных среди них является гиппокамп. Наиболее часто (76%) отмечалось диффузное повреждение субкортикального и глубокого белого вещества головного мозга, реже микроинфаркты (13%), инфаркты (10%) или внутримозговые кровоизлияния (6%), а также гипоксические повреждения и очаги демиелинизации [61]. Другие патогенетические механизмы развития КН вследствие инфекции COVID-19 — эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование и иные нарушения гемостаза [62, 63]. Предполагают, что сосудистые факторы могут ухудшать течение имеющейся цереброваскулярной патологии, что, в свою очередь, приведет к развитию КН или ухудшению имеющегося дефицита.

Важным фактором возникновения и дальнейшего прогрессирования КН у людей во время пандемии COVID-19 выступает социальная изоляция и одиночество. Ограничительные мероприятия при

COVID-19 приводят к изоляции людей, негативному психологическому воздействию и последствиям в виде чувства растерянности, гнева и посттравматического стресса. Одиноким пациентам, уже страдающим КН, подвергаются более высокому риску психологической декомпенсации по сравнению с теми, кто не имеет этих расстройств и живет с семьей. В исследовании испанских коллег [64] было показано значительное ухудшение эмоционального статуса и когнитивного дефицита у 40 пациентов с легкой деменцией при болезни Альцгеймера и умеренными КН после 5 нед изоляции: оно проявлялось в виде апатии, тревоги, возбуждения, аберрантного двигательного поведения и требовало терапевтической коррекции или назначения фармакологических препаратов.

Выбор терапии пациентам с когнитивными расстройствами осуществляется в зависимости от этиологии и тяжести нарушений, как и последующее динамическое наблюдение и контроль эффективности лечения. При недементных КН препаратами первой линии служат нейрометаболические средства с вероятным нейропротективным эффектом, тогда как при выраженном когнитивном дефиците базисную терапию составляют мемантин и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Лекарственный препарат Нанотропил Ново, содержащий фонтурацетам и зарекомендовавший себя как эффективный ноотроп для лечения КН различной этиологии и купирования физической и умственно-психической утомляемости, также рассматривается в качестве средства терапии пациентов с постковидными когнитивными и астеническими нарушениями. Механизм действия Нанотропила Ново связан с его положительным влиянием на обменные процессы (нейрометаболическое действие), нейропротекторным действием, повышением уровня моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина) в головном мозге, влиянием на рецепторы NMDA, н-холинорецепторы и синаптическую передачу; все это способствует реализации ноотропного, антиастенического и адаптогенного действия препарата.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании у пациентов с хронической ишемией мозга I–II ст. и умеренными когнитивными нарушениями фонтурацетам в составе Нанотропил Ново (100 и 200 мг/сут в течение 30 дней) статистически значимо в сравнении с плацебо способствовал улучшению когнитивных функций (по шкале MMSE), уменьшению астении, повышению физической и умственной активности (по шкале оценки астении MFI-20), увеличению концентрации внимания, скорости умственных процессов, эффективности работы (по тесту Шульте).

По данным рандомизированного проспективного исследования ЦИТАДЕЛЬ с включением 100 пациентов (средний возраст $40,4 \pm 11,7$ года, давность перенесенного SARS-CoV-2 от 30 до 90 дней с момента выздоровления) назначение препарата Цитофлавин по 2 таблетки 2 раза/сут в течение 25 дней позволило добиться выраженного выраженного регресса астенических симптомов и коррекции когнитивных нарушений. Оценка состояния проводилась по шкале оценки астении (MFI-20), краткой шкале оценки психического статуса (опросник MMSE), опроснику качества жизни (EQ-5D), шкале оценки общего состояния здоровья, Питтсбургскому опроснику качества сна (PSQI) [107].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что Цитофлавин обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, в том числе при COVID-19 [108, 109]. Результаты исследований позволяют рекомендовать Цитофлавин в программе лечения и реабилитации пациентов с постковидным синдромом при астенических расстройствах, нарушениях когнитивных функций, особенно у коморбидных пациентов. Назначение препарата не требует возрастной корректировки дозы и хорошо сочетается с другой лекарственной терапией [107–109].

Мексидол® – оригинальный российский препарат, состоящий из двух связанных и функционально значимых соединений – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и сукцината, сочетание которых обуславливает его мультимодальные свойства. Основные эффекты Мексидола – антиоксидантный, антигипоксанта́нный и мембраностабилизирующий, а также уменьшение глутаматной эксайтоксичности. Благодаря их сочетанию, препарат оказывает ноотропное, антиамнестическое, анксиолитическое действие и ряд др. Эффективность Мексидола у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной патологией продемонстрирована в ряде клинических исследований.

Так, в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МЕМО (2021), посвященном оценке эффективности и безопасности последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (схема применения: инъекции внутривенно капельно по 500 мг/сут в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму Мексидола ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 250 мг 3 раза/сут в течение 2 мес) у пациентов с хронической ишемией мозга, было выявлено достоверное улучшение и нормализация когнитивных функций к концу терапии (75-й день). В основной группе прирост баллов по шкале MoCA составил +4,22, а суммарный балл достиг 26,22, что соответствует показателям нормы; в группе плацебо увеличение баллов по MoCA составило лишь +2,17, а общий

балл равнялся 24,17, т.е. соответствовал наличию когнитивных нарушений. Изменение показателей по тесту замены цифровых символов в группе Мексидола достигло +8 баллов против +5 баллов в группе плацебо. Приведенные результаты свидетельствуют о высокой эффективности Мексидола в отношении главенствующего симптома хронической ишемии мозга – когнитивных расстройств. Также в исследовании МЕМО продемонстрирован достоверный и значимый регресс эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений, доказана безопасность длительной последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией мозга [110].

Важную роль в ведении пациентов с КН играют немедикаментозные методы воздействия, коррекция факторов риска и прогрессирования когнитивных расстройств, диагностика и терапия коморбидных состояний. В частности, широко встречаемый в популяции дефицит витамина B_{12} значительно влияет на познавательные функции человека, вызывая потенциально обратимые КН, что обусловлено процессами демиелинизации в ЦНС и патологическими изменениями в белом веществе головного мозга (дисметаболической лейкоэнцефалопатией), нарушением структуры и трофики нервных клеток и развитием *гипергомоцистеинемии* [30, 66, 67]. С другой стороны, при инфекции COVID-19 и дефиците цианокобаламина наблюдаются схожие патогенетические механизмы развития патологического процесса в виде повышения окислительного стресса, уровня гомоцистеина и лактатдегидрогеназы, активации каскада свертывания, внутрисосудистого свертывания, тромбоза и возникновения тромбоцитопении, приводящих в итоге к поражению дыхательной системы, ЖКТ и ЦНС [30, 68]. Так, в выполненном в Сингапуре исследовании было продемонстрировано, что применение витамина B_{12} , наряду с витамином D и магнием, позволяло у больных COVID-19 достоверно уменьшить выраженность проявлений заболевания и значительно снизить потребности в кислороде и других вариантах интенсивной терапии в стационаре [66]. Кроме того, при новой коронавирусной инфекции нарушается метаболизм кобаламина, что связано с дисфункцией кишечника, размножением микроорганизмов, вызывающих дефицит этого соединения и нарушение всасывания витамина B_{12} [67]. Таким образом, применение адекватных суточных доз цианокобаламина (1000 мкг/сут перорально на протяжении как минимум 3 мес) в комплексной терапии пациентов с постковидным синдромом патогенетически оправдано: оно позволяет уменьшить выраженность КН и поражения органов и систем, связанные с COVID-19 [30, 66].

Немедикаментозные методы воздействия (физическая активность, когнитивный тренинг и правильное питание) особенно актуальны на начальных стадиях когнитивного дефицита — при синдромах субъективных, легких и умеренных КН. Влияние физической активности на риск КН и деменции было проанализировано в метаанализе Guure S. et al. (2017), включившем результаты 45 проспективных наблюдений длительностью от 1 до 28 лет с участием 117 410 пациентов [68]. В нем было установлено, что активный в физическом отношении образ жизни ассоциируется со статистически значимым снижением риска деменции — на 21–24%. В наибольшей степени физическая активность снижает риск развития болезни Альцгеймера (на 29–38%), в то время как ее влияние на риск сосудистой деменции оказалось недостоверным. Предполагается, что профилактический эффект физической активности связан со стимуляцией выработки церебральных нейротрофических факторов, замедляющей прогрессирование нейродегенеративного процесса.

Когнитивный тренинг представляет собой систематические упражнения по тренировке памяти, внимания и других высших мозговых функций, которые проводятся под руководством специалиста (обученного врача, нейропсихолога). Этот метод может проводиться индивидуально или в группах, с использованием компьютерных про-

грамм или без них. Считается, что когнитивный тренинг, с одной стороны, помогает пациенту адаптироваться и частично преодолеть когнитивный дефект за счет сохранных функций, а с другой — непосредственно влияет на морфофункциональные основы церебральных нейрорепаративных процессов. В систематическом обзоре Buttler M. et al. [69] были проанализированы результаты 11 проспективных исследований когнитивного тренинга у здоровых взрослых лиц и у пациентов с синдромом легких (умеренных) КН. Было показано, что у здоровых лиц когнитивный тренинг достоверно улучшает тренируемую функцию, тогда как у пациентов с легкими или умеренными КН — нет.

ТРЕВОЖНЫЕ, ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И НАРУШЕНИЕ СНА

Быстрое распространение инфекции COVID-19 и ограниченные возможности лечения этого заболевания приводят к повышению уровня тревожности, возникновению депрессивных расстройств и нарушению сна. Карантин, изоляция, социальная дистанция, а также эмоциональные реакции на самоизоляцию вносят весомый вклад в психологическое состояние каждого человека, нередко выражающийся неадекватным поведением, эмоциональным дистрессом и защитными реакциями, в частности страхом, фрустрацией, чувством гнева,

одиночества, скуки, поведением избегания и злоупотреблением алкоголем [70]. Другими негативными психологическими реакциями становятся негодование, постоянное беспокойство о своем здоровье и здоровье близких, повышенная чувствительность к социальным рискам, неудовлетворенность жизнью, различные фобии, замкнутость, компульсивное поведение, нарушение социального поведения и полиморфные соматические симптомы [70, 71].

Риск впервые выявленных психических нарушений в США в течение 14–90 дней после манифестации инфекции COVID-19 вырос примерно вдвое [72], а среди госпитализированных пациентов зарегистрирован высокий процент тяжелых тревожно-депрессивных состояний [73]. С одной стороны, выявленные нарушения вполне ожидаемы в условиях пугающей неопределенности, масштабных карантинных мер и изоляции, страха за жизнь, здоровье и экономические последствия пандемии, с другой же – в последние годы накоплены данные о существенной роли системного воспаления в возникновении депрессивных расстройств и влиянии иммунной системы на эмоциональный фон и настроение [74]. Согласно современным данным литературы [75], впервые возникшая депрессия может быть инициирована выбросом цитокинов (например, ИЛ-6) во время активной фазы COVID-19, при этом она уменьшается по мере нормализации уровня цитокинов независимо от использования антидепрессантов.

При пандемии COVID-19 наблюдается специфический стрессовый синдром, названный *headline stress disorder*: он характеризуется высоким эмоциональным ответом в виде выраженной тревоги и проявлениями сильного сердцебиения, нарушением сна, которые в дальнейшем могут привести к психическим расстройствам, причем уровень тревоги и стресса зависит от уровня образования, пола и возраста заболевшего [70]. Аналогичные реакции у пациентов были выявлены при инфекциях, вызванных вирусами SARS-CoV, MERS-CoV и Эбола. Во время начальной стадии пандемии новой коронавирусной инфекции в Китае было установлено, что психологический дистресс испытывают от 7 до 53,8% населения.

В условиях пандемии инфекции COVID-19 тревожные расстройства возникают в связи с определенными обстоятельствами:

- угрозой заражения и тяжелого течения заболевания, приводящей к устойчивому стрессу, особенно при повышенной тревожности и наличии хронических заболеваний;
- необходимостью самоизоляции, резким изменением привычного уклада жизни, угрозой ухудшения финансового положения, резким снижением двигательной активности;

- состоянием хронического стресса, которое отрицательно влияет на функции иммунной системы, ухудшая течение хронических заболеваний – факторов риска тяжелого течения COVID-19.

Вместе с тем необходимо выделить несколько групп лиц, подвергающихся усиленному психологическому воздействию пандемии: медперсонал, пациенты, заболевшие инфекцией COVID-19, пациенты с уже имеющимися ментальными расстройствами. Возникновение психопатологических расстройств у больных новой коронавирусной инфекцией связано с несколькими причинами: с имеющейся клинической симптоматикой и прогрессированием болезни, развитием побочных эффектов проводимого фармакологического лечения, а также ощущением опасности, боязнью передачи вируса другим людям, социальной изоляцией, ощущением неуверенности, ненадежности, физическим дискомфортом и негативными сообщениями из средств массовой информации [70]. Несмотря на клинически стабильное течение инфекции COVID-19, практически у всех пациентов (до 96,2%) определяются психологические проблемы и симптомы стрессорных нарушений, значимо снижающих качество жизни и нарушающих стабильность профессиональной и повседневной активности, особенно у пациентов старшего возраста. У пациентов с уже имеющимися психическими расстройствами наблюдается менее выраженный эффект лечения и высокий эмоциональный ответ на болезнь [72].

Показано, что медицинские работники подвергаются наибольшему риску негативного психологического воздействия при пандемиях, особенно если они непосредственно имеют контакт с заболевшими [70, 76, 77]. В частности, в 27,39–71,5% случаев у них развивается стресс, в 50,4% – депрессия, в 34,0% – бессонница, в 29,04–44,6% – тревога [77, 78], причем серьезная, умеренная и легкая степень выраженности тревоги наблюдается в 2,17, 4,78 и 16,09% случаев соответственно [78]. Наиболее выраженные симптомы отмечались у среднего и младшего медперсонала, у женщин и лиц молодого возраста, работающих в красной зоне. Между психологическими реакциями населения в целом и медработниками не первой линии (т.е. не работающими в красной зоне) отличий выявлено не было.

Серьезное и значимое стрессовое событие в жизни может привести к нарушению сна и циркадных ритмов, в то время как здоровый сон особенно важен для адаптивного преодоления этого кризиса и неопределенности в отношении будущего. Вирус SARS-CoV-2 рассматривается как фактор, способный разобщать фазовую синхронность циркадных ритмов, тем самым снижая их амплитуду и провоцируя развитие внутреннего десинхрониза. Одно из первых исследований, посвященных

изучению влияния пандемии COVID-19 на сон и психологические симптомы, было проведено в Китае с участием 5641 взрослого пациента [79]. Онлайн-опрос китайских исследователей на предмет инсомнии, тревожных и депрессивных нарушений во время пика распространения COVID-19 продемонстрировал выраженное влияние пандемии на сон и психологическое состояние опрошенных. В частности, были обнаружены очень высокие (гораздо большие, чем в предшествующей пандемии период) показатели клинически значимой инсомнии (20%), острого стресса (15,8%), тревоги (18,5%) и депрессии (24,5%).

Известно, что пожилые люди имеют значительно более высокую распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне, что может увеличить число негативных исходов в этой популяции, поскольку у этих пациентов существует предрасположенность к ухудшению гипоксемических состояний и сердечно-сосудистых событий, увеличивающих, в свою очередь, вероятность негативных респираторных и сердечных исходов инфекции COVID-19 [80]. При этом метаанализ 55 исследований с участием 189 159 человек показал более высокую (на 23,87%) распространенность расстройства сна во время пандемии независимо от имеющегося диагноза коронавирусной инфекции [81].

Особенности сна, характерные для пожилых людей, могут лежать в основе их повышенной восприимчивости к инфекции COVID-19 и тяжести заболевания. Пандемия и все связанные с ней обстоятельства (изоляция, социальное дистанцирование, чувство одиночества и т.д.) могут вызывать нарушение сна, как и хронизировать в дальнейшем инсомнию. Кроме того, с учетом возможных долгосрочных последствий пандемии для психического здоровья существует большая вероятность стойких расстройств сна у ряда людей даже после окончания пандемии, что особенно верно для пожилых людей из-за уровня одиночества и самоизоляции в этих случаях.

Двунаправленные связи между нарушением сна и коронавирусной инфекцией заключаются в следующем:

- имеющаяся инсомния может увеличить вероятность заражения SARS-CoV-2;
- инсомния может негативно повлиять на прогноз и исходы инфекции COVID-19;
- социальная изоляция, карантин и самоизоляция пожилых людей, связанные с COVID-19, также могут негативно влиять на сон.

Вирус SARS-CoV-2 способен значимо разобщать фазовую синхронность циркадианных ритмов и приводить к внутреннему десинхронозу, при этом лица пожилого возраста, пациенты с нейродегенеративными заболеваниями и синдромом обструктивного апноэ во сне находятся в группе высокого риска по восприимчивости к этому инфекционно-

му агенту и развитию тяжелой формы COVID-19. Наиболее значимым последствием недосыпания при инфекции COVID-19 является нарушение иммунного ответа (как врожденного, так и приобретенного), что влечет за собой иммуносупрессию и увеличение риска вирусных и оппортунистических инфекций. Поэтому нормализация сна выступает значимой и необходимой терапевтической стратегией как у пациентов с инфекцией COVID-19, так и людей, находящихся в группе риска развития инсомнии.

Терапия пациентов с аффективными нарушениями и расстройством сна включает нелекарственные и фармакологические методы воздействия.

В качестве нелекарственных методов терапии рассматриваются лечебная физкультура, различные виды психотерапии (рациональная, телесно ориентированная, арт-терапия, групповая) и такие релаксационные методики, как аутогенная тренировка или биологическая обратная связь. Психофармакотерапевтическое воздействие предполагает применение лекарственных средств из группы анксиолитиков, антидепрессантов и нейролептиков, которые способствуют уменьшению (или редукции) соматовегетативных и других нарушений, обусловленных тревожной или депрессивной симптоматикой [82, 83].

При выборе антидепрессантов соматическим больным необходимо учитывать феноменологические особенности тревожного или депрессивного расстройства и психическое состояние пациента в целом; дополнительные клинические эффекты назначаемого препарата, а именно нейротропное, вегетотропное, анальгетическое, седативное, анорексигенное действие и т.д.; отсроченное начало антидепрессивного действия, которое обычно развивается к 2–3 нед у молодых и зрелых пациентов и к 6–8 нед у пожилых (т.е. приблизительно в 2 раза медленнее), что требует избежания преждевременной отмены (из-за отсутствия клинического эффекта) и частой смены препаратов; индивидуальность дозы и длительность терапии.

Принимая во внимание повышенную чувствительность соматических больных к антидепрессантам, им обычно назначается более щадящий режим терапии, чем при обычных эндогенных депрессиях. Эффективная терапевтическая доза у соматических больных, как правило, в 2 раза ниже, чем у психиатрических, при этом длительность приема антидепрессантов после регресса симптомов не должна быть меньше 4–5 мес во избежание развития ранних рецидивов. По возможности назначаемый антидепрессант должен минимально взаимодействовать с другими препаратами, быть безопасным при передозировке (включая случайную), иметь простой режим приема, что значительно увеличивает приверженность больных лечению.

На сегодняшний день накоплены данные об эффективном использовании алимемазина (Тералиджен) у пациентов с различной степенью тяжести инфекции COVID-19. В частности, у 324 больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 различной степени тяжести и психоэмоциональными расстройствами (тревожно-депрессивными, фобическими, обсессивно-компульсивными, вегетативными и нарушениями сна) применение в составе комбинированной терапии Тералиджена 5–10 мг/сут в течение 10–20 дней в стационаре и амбулаторных условиях позволило быстро и эффективно купировать имеющиеся нарушения [84], в том числе в случаях резистентности к другим лекарственным средствам [46]. Это, безусловно, важно для своевременной коррекции психоэмоциональных расстройств у данной категории пациентов.

Тералиджен представляет собой анксиолитическое и седативное средство, оказывающее мультимодальное действие через влияние на различные типы рецепторных систем (альфа-адренергическую, H₁-гистаминовую, серотониновую, D₂-дофаминовую, M-холинергическую). Препарат обладает анксиолитическим, седативным, гипнотическим, вегетостабилизирующим и антигистаминным эффектами, уменьшает возбуждение, тревогу, фобию, беспокойство, агрессию, вегетативные/соматоформные и другие симптомы. Тералиджен может применяться на различных этапах лечения пациентов с COVID-19 для коррекции широкого спектра заболеваний с психоэмоциональными, поведенческими, невротическими, вегетативными расстройствами, бессонницей, а также аллергическими реакциями различного генеза. Препарат (5–10 мг/сут в течение 10–20 дней) показал свою эффективность в быстром купировании нозогенных психических реакций, тревожно-фобических и вегетативных симптомов и гиперсимпатикотонии. Наряду с очевидным противотревожным и вегетолитическим действием Тералиджен продемонстрировал клинически сбалансированный снотворный, седативный и антигистаминный эффект.

ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

В настоящее время пристально изучаются механизмы влияния вируса SARS-CoV-2 на вегетативную нервную систему [85, 86]. Взаимосвязь между ними очевидна, поскольку хорошо известный «цитокиновый шторм» при новой коронавирусной инфекции является результатом симпатической активации и высвобождения провоспалительных цитокинов [86]. Вегетативная дисфункция, связанная с COVID-19, может быть опосредована как самим вирусом, так и иммунным ответом организма; в частности, ортостатическая гипо-

тензия обусловлена выработкой аутоантител к α -, β -адренорецепторам и мускариновым рецепторам, что позволяет предположить аутоиммунный компонент хронической инфекции COVID-19 [86].

Показано, что коронавирус может также поражать вегетативную нервную систему [87]. Вегетативные нарушения после перенесенной инфекции COVID-19, вызванные недостаточностью или избыточной активностью симпатических или парасимпатических систем, на сегодняшний день недостаточно изучены; при этом наблюдается широкий спектр их клинических проявлений, представленность которых, по данным разных авторов, составляет от 2,5 до 26% случаев [1, 88]. В частности, в периоде реконвалесценции у 26% пациентов наблюдается нарушение потоотделения [1]. У больных вследствие инфекции COVID-19 отмечается сочетанное возникновение гипергидроза и постуральной ортостатической тахикардии с устойчивым увеличением ЧСС ≥ 30 уд/мин в течение 10 мин после нахождения в вертикальном положении [89]. Среди нарушений ритма сердца, связанных с вегетативными нарушениями вследствие коронавирусного заболевания, выделяют также синусовую тахикардию и другие варианты наджелудочковой тахикардии [22, 23, 90, 91], а также, по данным одного из метаанализов, устойчивое повышение АД в периоде реконвалесценции [92].

Пациентам, переболевшим COVID-19, нередко необходима скрининговая диагностика нарушений вегетативной нервной системы как отдельного осложнения этого заболевания, значимо влияющего на течение и прогноз патологического состояния [20]. Следует тщательно обследовать всех лиц, у которых наблюдаются одышка, учащенное сердцебиение, усталость, боль в области груди, липотимические и синкопальные состояния. С этой целью применяют инструментальные методы исследования, включающие несколько простых неинвазивных кардиоваскулярных тестов, предложенных еще в конце 1970-х гг. и до сих пор остающихся классическими методами диагностики поражения вегетативной нервной системы: тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест 30/15, ортостатическая проба и тест с использованием изометрической нагрузки [93]. Симпатическую дисфункцию выявляют 2 основных теста, основанных на изменениях АД: систолический (ортостатическая проба) и диастолический (тест с использованием изометрической нагрузки). Для оценки нарушений парасимпатической иннервации сердца применяются тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест 30/15, основанные на принципах фотоплетизмограммы и выполняющиеся с помощью пульсоксиметра.

Дизавтономия вегетативной нервной системы (ДВНС) — это недостаточность или, напротив, повышенная активность симпатических или пара-

симпатических компонентов вегетативной нервной системы, которая имеет широкий спектр клинических проявлений: колебания АД, ортостатическая гипотензия, импотенция, дисфункция мочевого пузыря и изменения функций кишечника. Острая дизавтономия наблюдается при вирусных инфекциях – эпидемическом паротите, гепатите С, инфекционном мононуклеозе и ВИЧ, хроническая – при СД, болезни Паркинсона, алкоголизме и синдроме Гийена–Барре. Следует отметить, что достаточно часто у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, наблюдается ДВНС, при которой изменения в функционировании одного и более компонента вегетативной нервной системы отрицательно сказываются на здоровье. В частности, речь о нарушении функции ЖКТ, проявляющейся болью и вздутием живота, гастропарезом и тошнотой или постуральной ортостатической тахикардией с устойчивым увеличением ЧСС ≥ 30 уд/мин в течение 10 мин после стояния или наклона головы вверх. Кардиологические проявления могут включать боль в груди, выраженные колебания АД (гипертонические кризы, чередующиеся с эпизодами гипотензии), непереносимость физических упражнений и непереносимость ортостаза [94]. К возможным механизмам возникновения ДВНС после инфекции COVID-19 относят повреждение афферентных барорецепторных путей, начиная с барорецепторов в каротидных телах и заканчивая волокнами блуждающего, языкоглоточного нервов и одиночного ядра тракта, поскольку эти области имеют сильную экспрессию АПФ2, и нарушение аутоиммунитета [94]. Предполагается, что острая дизавтономия в виде гемодинамической нестабильности, которая наблюдается у больных с инфекцией COVID-19, находящихся в критическом состоянии, может быть объяснена изначальной недостаточностью афферентного барорефлекса, вторичной по отношению к инфекции SARS-CoV-2 и вторжению вируса в вышеуказанные церебральные структуры. В группу риска возникновения ДВНС после перенесенной коронавирусной инфекции входят подростки в пубертатном возрасте во время гормональной перестройки, женщины с изначальной лабильностью вегетативной нервной системы и лица с хроническими сердечно-сосудистыми и аутоиммунными заболеваниями.

Лечение вегетативных нарушений у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, включает немедикаментозные и фармакологические направления, в частности применение лекарственных средств, подавляющих каскад метаболических и сосудистых нарушений, блокирующих основные пути повреждения нервной системы при COVID-19 и стимулирующих регенеративные нейропластические процессы. Окислительный стресс, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной

NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов – молекул, обладающих повышенной реагентной способностью и нарушающих целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, что вызывает эндоневральную гипоксию и, как следствие, развитие поврежденных вегетативной нервной системы. Именно поэтому препараты с таргетным воздействием на указанные процессы являются перспективными для использования в качестве средства патогенетической терапии при вегетативной дисфункции вследствие инфекции COVID-19.

Немедикаментозное лечение ортостатической гипотензии, развившейся у пациента с инфекцией Covid-19, должно строиться на следующих подходах:

- увеличение потребления жидкости в течение дня (2,5 л/сут) и соли (10–20 г/сут), особенно в первой половине дня;
- избегание резких переходов в вертикальное положение из положения лежа или сидя, длительного пребывания в стоячем положении и воздействия высоких температур (бани, сауны, горячего душа или ванны);
- ношение компрессионных чулок, бандажа на животе при ходьбе и длительном стоянии, перекрещивание ног в стоячем положении и поднятие головного конца кровати на время сна на 15–23 см;
- исключение алкоголя и препаратов, усугубляющих течение ортостатической гипотензии (α - и β -адреноблокаторов, ИАПФ, нитратов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, агонистов дофаминовых рецепторов, опиоидов, миорелаксантов и трициклических антидепрессантов).

При выраженной ортостатической гипотензии и отсутствии артериальной гипертензии лежа возможно применение лекарственных средств, увеличивающих объем циркулирующей крови (минералокортикостероидов или агонистов α_1 -адренорецепторов). Важно заметить, что сразу после перенесенной инфекции COVID-19 рекомендовано ограничить тяжелые физические нагрузки с акцентом на дозированную физическую активность и лечебную ходьбу.

Лечение пациентов с COVID-19 проводится в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, учитывающими особенности патогенеза и течения заболевания [95]. При этом в настоящее время не существует каких-либо алгоритмов или рекомендаций по лечению неврологических нарушений у этой категории больных, основанных на принципах доказательной медицины. Не в лучшем положении оказываются пациенты, изначальное поражение нейронных систем головного мозга, в частности цереброваскулярные заболевания, и, как следствие, хроническую ишемию головного мозга.

У 304 пациентов с инфекцией COVID-19 на фоне хронической ишемии мозга было продемонстрировано успешное применение этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол): длительная последовательная терапия этим препаратом (500 мг (10 мл) на 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 14 дней с последующим пероральным приемом в дозе 250 мг 3 раза/сут в продолжение 2 мес) обеспечивала статистически значимое улучшение нарушенных функций: более полное и раннее восстановление состояния когнитивной сферы (по шкале MoCA; $p < 0,01$), регресс астенических проявлений (по шкале MFI-20; $p < 0,05$) и нормализацию сна (по опроснику Шпигеля; $p < 0,01$) [96]. Антигипоксикантные, антиоксидантные и мембранопротекторные свойства, равно как и мультимодальные механизмы действия этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидола), позволяют таргетно воздействовать на базисные патологические процессы в клеточных структурах органов и тканей организма, возникающих при широком спектре различных

гипоксических состояний, в том числе при инфекции COVID-19 [97–98].

Пациентам с признаками когнитивных нарушений и сопутствующего астенического синдрома рекомендуется терапия, направленная на устранение эндотелиальной дисфункции и улучшение микроциркуляции. С этой целью целесообразно использование депротеинизированного гемодеривата крови телят (Актовегин), который обладает подтвержденным эндотелиопротективным действием, способствует улучшению реологии эритроцитов и увеличению количества функционирующих капилляров. Согласно последним клиническим данным, применение препарата по схеме 2 таблетки 3 раза/сут не менее 45 дней способствует регрессу когнитивных нарушений и сопутствующего астенического синдрома [99–106].

Таким образом, терапия пациентов с постковидными нарушениями осуществляется исходя из ранее имеющегося клинического опыта и данных клинических исследований больных с инфекцией COVID-19, накопленных за последние полтора года.



ЛИТЕРАТУРА

1. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of Long-COVID. *Nat Med.* 2021; 27(4): 626–31. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
2. WHO-FIC Collaborating Center, South Africa. ICD coding for COVID-19. URL: <http://www.whoicd.org.za/icd-coding-covid-19> (date of access – 11.01.2022).
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published: 18 December 2020. Last updated: 11 November 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (date of access – 10.01.2022).
4. Davis H.E., Assafa G.S., McCorkella L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine.* 2021; 38: 101019. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
5. Chakraborty T., Jamal R.F., Battineni G. et al. A review of prolonged post-Covid-19 symptoms and their implications on dental management. *Int J Environ Res Pub Health.* 2021; 18(10): 5131. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18105131>.
6. Iqbal F.M., Lam K., Sounderajah V. et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-Covid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *E Clin Med.* 2021; 36: 100899. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100899>.
7. Jacobson K.B., Rao M., Bonilla H. et al. Patients with uncomplicated Covid-19 have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe Covid-19: A cautionary tale during a global pandemic. 2021; 73(3): e826–e829. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab103>.
8. Del Rio C., Collins L.F., Malani P. Long-term health consequences of COVID. *JAMA.* 2020; 324(17): 1723. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.19719>.
9. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–5. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
10. Lacobucci G. Long covid: Damage to multiple organs presents in young, low risk patients. *BMJ.* 2020; 371: m4470. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4470>.
11. Weng L.M., Su X., Wang X.Q. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A literature review. *J Pain Res.* 2021; 14: 147–59. <https://dx.doi.org/10.2147/JPR.S269206>.
12. Hu F., Chen F., Ou Z. et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(11): 1119–25. <https://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-00550-2>.
13. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature.* 2020; 585(7825): 339–41. <https://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-02598-6>.
14. National Institute of Health Research. Maxwell E. Living with Covid19. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). https://doi.org/10.3310/themedreview_45225. URL: <https://evidence.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/10/Living-with-Covid-Themed-Review-October-2020.pdf> (date of access – 10.01.2022).
15. Karaarslan F., Demircioglu G.F., Kardes S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int.* 2021; 41(7): 1263–71. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04882-8>.
16. Murat S., Dogruoz Karatekin B., Icgasioglu A. et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci.* 2021 Aug; 190(3): 913–17. <https://dx.doi.org/10.1007/s11845-020-02433-x>.
17. Hoong C.W.S., Amin M.N.M.E., Tan T.C., Lee J.E. Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms. *Int J Infect Dis.* 2021; 104: 363–69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.031>.

18. Tuzun S., Keles A., Okutan D. et al. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021; 57(4): 653–62. <https://dx.doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06563-6>.
19. Vroegop A.V., Eeckels A.S., Van Rompaey V., Abeele D.V. COVID-19 and olfactory dysfunction – an ENT perspective to the current COVID-19 pandemic. *B-ENT.* 2020; 16(1): 81–85. <https://dx.doi.org/10.5152/B-ENT.2020.20127>.
20. Moein S.T., Hashemian S.M.R., Mansourafshar B. et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10(8): 944–50. <https://dx.doi.org/10.1002/alr.22587>.
21. ENT UK. Hopkins C., Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. 2020. URL: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf> (date of access – 10.01.2022).
22. Карапетян Л.С., Свистушкин В.М. Обонятельная дисфункция и COVID-19 – текущее состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии.* 2020; 6: 100–104. [Karapetyan LS, Svistushkin VM. Olfactory dysfunction and COVID-19 – current state of the problem. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2020; 6: 100–104 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/otorino202085061100>.
23. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L. et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020; 50(5): 436–39. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>.
24. Hopkins C., Surda P., Whitehead E., Kumar B.N. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. Version 2. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 4; 49(1): 26. <https://dx.doi.org/10.1186/s40463-020-00423-8>.
25. Brann D., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020; 6(31): eabc5801. <https://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>.
26. Medecin Liberal en Bourgogne Franche-Comte. Information sur des formes cliniques atypiques de COVID-19. URL: <https://www.urps-ml-bfc.org/accordion-for-wp/covid19-information-formes-cliniques-atypiques-de-covid-19> (date of access – 10.01.2022) [In French].
27. World Health Organisation. Coronavirus disease 2019. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (date of access – 11.01.2022).
28. Chiesa-Estomba C.M., Lechien J.R., Radulesco T. et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol.* 2020; 27(11): 2318–21. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.14440>.
29. Philpott C.M., Erskine S.E., Clark A. et al. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin Otolaryngol.* 2017; 42(6): 1295–302. <https://dx.doi.org/10.1111/coa.12878>.
30. dos Santos L.M.J. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biol and Pharm Sciences.* 2020; 11(03): 1–5. <https://dx.doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0155>.
31. Derin S., Koseoglu S., Sahin C., Sahan M. Effect of vitamin B12 deficiency on olfactory function. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6(10): 1051–55. <https://dx.doi.org/10.1002/alr.21790>.
32. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed Coronavirus disease (Covid-19): centers for disease control and prevention. URL: <https://www.cdc.gov/corona-virus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients> (date of access – 11.01.2022).
33. Blakemore L.J., Trombley P.Q. Zinc modulates olfactory bulb kainate receptors. *Neuroscience.* 2020; 428: 252–68. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.11.041>.
34. Bousquet J., Akdis C., Jutel M. et al. ARIA-MASK study group. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy.* 2020; 75(10): 2440–44. <https://dx.doi.org/10.1111/all.14302>
35. Riggioni C., Comberlati P., Giovannini M., Agache I. A compendium answering over 140 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Authorea.* 2020. <https://dx.doi.org/10.22541/au.159076950.07819469>. Preprint.
36. Steelant B., Seys S.F., Van Gerven L., Van Woensel M. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3): 951–63.e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.039>.
37. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2021: 2021.01.27.21250617. <https://dx.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
38. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0240784. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
39. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A. et al. Follow-up of adults with non-critical Covid-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(2): 258–63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
40. Annweiler C., Sacco G., Salles N. et al. National French survey of Coronavirus disease (Covid-19) symptoms in people aged 70 and over. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(3): 490–94. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa792>.
41. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога. М.: ВЛАДОС. 1999; 864 с. [Rogov E.I. Handbook for practical psychologist. Moscow: VLADOS. 1999; 864 pp. [In Russ.]]. ISBN: 5-691-00180-9, 5-691-00181-7, 5-691-00182-5.
42. Butcher J.N. Minnesota Multiphasic Personality Inventory. The Corsini encyclopedia of psychology. Ed by. Weiner I.B., Craighead W.E. New Jersey: John Wiley & Sons. 2010. ISBN: 9780470170243. <https://dx.doi.org/10.1002/9780470179216>.
43. Narayanan N., Nair D.T. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life.* 2020; 72(10): 2112–20. <https://dx.doi.org/10.1002/iub.2359>.
44. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В. с соавт. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при Covid-19. *Общая реаниматология.* 2021; 3: 78–98. [Orlov Yu.P., Govorova N.V., Korpacheva O.V. et al. On the possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2021; 3: 78–98 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98>.
45. Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А. Коррекция митохондриальной дисфункции в комплексной реабилитации пациентов, перенесших Covid-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 8: 25–29. [Tereshin A.E., Kiryanova V.V., Reshetnik D.A. Correction of mitochondrial dysfunction in the complex rehabilitation of COVID-19. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021; 8: 25–29 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112108125>.
46. Воробьева О.В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру.* 2021; 5: 13–19. [Vorobieva O.V. Combined therapy of COVID-19 infection consequences. *Doctor.Ru.* 2021; 5: 13–19 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19>.
47. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long Covid. *Nat Med.* 2021; 27(4): 626–31. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.

48. Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Risk factors for long-term consequences of Covid-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCovid cohort study. medRxiv. 2021. <https://dx.doi.org/10.1101/2021.02.17.21251895>.
49. Hellmuth J., Barnett T.A., Asken B.M. et al. Persistent Covid-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol.* 2021; 27(1): 191–95. <https://dx.doi.org/10.1007/s13365-021-00954-4>.
50. Batty G.D., Deary I.J., Luciano M. et al. Psychosocial factors and hospitalisations for Covid-19: Prospective cohort study based on a community sample. *Brain Behav Immun.* 2020; 89: 569–78. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.021>.
51. Bianchetti A., Rozzini R., Guerini F. et al. Clinical presentation of Covid-19 in dementia patients. *J Nutr Health Aging.* 2020; 24(6): 560–62. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1389-1>.
52. Ward C.F., Figiel G.S., McDonald W.M. Altered mental status as a novel initial clinical presentation for Covid-19 infection in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020; 28(8): 808–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.013>.
53. Pinna P., Grewal P., Hall J.P. et al. Neurological manifestations and Covid-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci.* 2020; 415: 116969. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.116969>.
54. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: A review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care.* 2019; 23(1): 352. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2626-z>.
55. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. Immediate and long-term consequences of Covid-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1): 69. <https://dx.doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.
56. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from Covid-19 relative to controls: An n=84,285 online study. medRxiv. 2020.10.20.20215863. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.10.20.20215863>.
57. Yang Y., Shen C., Li J. et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 119–27.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027>.
58. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5): 2620–29. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI137244>.
59. Koenigsknecht-Talboo J., Landreth G.E. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J Neurosci.* 2005; 25(36): 8240–49. <https://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1808-05.2005>
60. Egbert A.R., Cankurtaran S., Karpiak S. Brain abnormalities in Covid-19 acute/subacute phase: a rapid systematic review. *Brain Behav Immun.* 2020; 89: 543–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.014>.
61. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A. et al. Neuropathology of Covid-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1): 1–6. <https://dx.doi.org/10.1007/s00401-020-02166-2>.
62. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020; 189(5): 846–47. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16727>.
63. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al. Microvascular Covid-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020; 22(2): 95–97. Online ahead of print.
64. Lara B., Carnes A., Dakterzada F. et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the Covid-19 lockdown. *Eur J Neurol.* 2020; 27(9): 1744–47. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.14339>.
65. Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S. et al. A cohort study to evaluate the effect of combination vitamin D, magnesium and vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *Nutrition.* 2020; 79–80: 111017. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>.
66. Wolfenbittel B.H.R., Wouters H.J.C.M., Heiner-Fokkema M.R., Klauw M.M. The many faces of cobalamin (Vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020; 3(2): 200–14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>.
67. McCaddon A., Regland B. Covid-19: A methyl-group assault? *Med Hypotheses.* 2021; 149: 110543. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110543>.
68. Guire C.B., Ibrahim N.A., Adam M.B., Said S.M. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 90169. <https://dx.doi.org/10.1155/2017/9016924>.
69. Butler M., McCreedy E., Nelson V.A. et al. Does cognitive training prevent cognitive decline? A systematic review. *Ann Intern Med.* 2018; 168(1): 63–68. <https://dx.doi.org/10.7326/M17-1531>.
70. Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open.* 2020; 3: e203976–e203976. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>.
71. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R. et al. Bidirectional associations between Covid-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 Covid-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(2): 130–40. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4).
72. Woo M.S., Malsy J., Pottgen J. et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild Covid-19. *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa205. <https://dx.doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>.
73. Lee Y., Subramaniapillai M., Brietzke E. et al. Anti-cytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018; 8(12): 337–48. <https://dx.doi.org/10.1177/2045125318791944>.
74. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии Covid-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2020; 5: 7–15. [Mosolov S.N. Problems of mental health in the situation of COVID-19 pandemic. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020; 5: 7–15 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20201200517>.
75. Bao Y., Sun Y., Meng S. et al. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet.* 2020; 395(10224): e37–e38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30309-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30309-3).
76. Kang L., Li Y., Hu S. et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(3): e14. [https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30047-X](https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30047-X).
77. Li H., Xue Q., Xu X. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. *Neurotox Res.* 2020; 38(1): 1–7. <https://dx.doi.org/10.1007/s12640-020-00219-8>.
78. Lin L.Y., Wang J., Ou-Yang X.Y. et al. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med.* 2021; 77: 348–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.018>.
79. De Mello L.J.V., Silva E.G., Rabelo G.O.C. et al. Neurologic compromise in Covid-19: A literature review. *J Neurol Research.* 2020; 10(5): 164–72. <https://dx.doi.org/10.14740/jnr619>.

80. Cenat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K. et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the Covid-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2021; 295: 113599. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113599>.
81. Steardo L., Jr Zorec, R. Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of Covid 19. *Acta Physiol (Oxf).* 2020; 229(3): e13473. <https://dx.doi.org/10.1111/apha.13473>.
82. Справочное руководство по психофармакологическим средствам и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России. Под ред. С.Н. Мосолова. 2-е изд., испр. и перераб. М.: Бином. 2004; 304 с. [Reference guide to psychopharmacological agents and antiepileptic drugs approved for use in Russia. Ed. by Mosolov S.N. 2nd ed., rev. and reworked. Moscow: Binom. 2004; 304 pp. (In Russ.)]. ISBN: 5-9518-0093-5.
83. Sauer W.H., Berlin J.A., Kimmel S.E. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation.* 2001; 104(16): 1894–98. <https://dx.doi.org/10.1161/hc4101.097519>.
84. Бухтояров О.В., Самарин Д.М. Опыт сочетанного применения Ронколейкина® и Виферона® в лечении больных Covid-19. *Терапевт.* 2021; 2: 57–69. [Bukhtoyarov O.V., Samarina D.M. The experience of the combined use of Roncoleukin® and Viferon® in the treatment of patients with COVID-19. *Terapevt = Therapist.* 2021; 2: 57–69 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33920/MED-12-2102-07>.
85. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M. et al. Autonomic dysfunction in «long Covid»: Rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021; 21(1): e63–e67. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
86. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. Covid-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–34. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
87. Davido B., Seang S., Tubiana R., de Truchis P. Post-Covid-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(11): 1448–49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.028>.
88. 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. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
89. Umaphathi T., Poh M.Q.W., Fan B.E. et al. Acute hyperhidrosis and postural tachycardia in a Covid-19 patient. *Clin Auton Res.* 2020; 30(6): 571–73. <https://dx.doi.org/10.1007/s10286-020-00733-x>.
90. Desai A.D., Boursiquot B.C., Melki L., Wan E.Y. Management of arrhythmias associated with Covid-19. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 23(1): 2. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-020-01434-7>.
91. Kanjwal K., Jamal S., Kichloo A., Grubb B.P. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020; 11(11): 4302–4. <https://dx.doi.org/10.19102/icrm.2020.111102>.
92. Saeed S., Tadic M., Larsen T.H. et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: Focused clinical review. *J Hypertens.* 2021; 39(7): 1282–92. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000002819>.
93. Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and Covid-19. *Clin Auton Res.* 2020; 30(4): 299–315. <https://dx.doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>.
94. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8(5): 491–98. <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.8.5.491>.
95. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021). Минздрав России. Доступ: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> [дата обращения – 11.01.2022]. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)». Version 13 (10/14/2021). Ministry of Healthcare of Russia. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
96. Ковальчук В.В., Ершова И.И., Молодовская Н.В. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 3–2: 60–66. Kovalchuk V.V., Ershova I.I., Molodovskaya N.V. Possibilities of improving the effectiveness of therapy in patients with chronic cerebral ischemia against the background of COVID-19. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021; 3–2: 60–66 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112103260>.
97. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020; 2: 97–102. [Voronica T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2020; 2: 97–102 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>.
98. Щулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия.* 2020; 5: 187–194. [Schulkin A.V., Filimonova A.A. Role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Terapiya = Therapy.* 2020; 5: 187–194 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>.
99. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res.* 2012; 84(1): 86–93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2012.03.011>.
100. Федорович А.А., Соболева Н.Г. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 23: 30–38. [Fedorovich A.A., Soboleva G.N. Correction of cognitive impairments by Actovegin® in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2015; 23: 30–38 (In Russ.)].
101. Танашян М.М., Шабалина А.А., Лагода О.В. с соавт. Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив.* 2018; 12: 61–67. [Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018; 12: 61–67 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000010>.
102. Reichl F.X., Hogg C., Liu F. et al. Actovegin reduces PMA induced inflammation on human cells. *Eur J Appl Physiol.* 2020; 120(7): 1671–80. <https://dx.doi.org/10.1007/s00421-020-04398-2>.
103. Коняева В.В. Энцефалопатия, ассоциированная с COVID-19: опыт клинических наблюдений в практической работе невролога. *Лечебное дело.* 2020; 3: 43–46. [Konayeva V.V. Encephalopathy associated with COVID-19: experience of clinical observations in practical work of neurologist. *Lechebnoe delo = General Medicine.* 2020; 3: 43–46 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12255>.
104. Краснов В.С. Актовегин в терапии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 [опыт клинических наблюдений] *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 6: 8–12. [Krasnov V.S. Actovegin in the treatment of cognitive impairment in patients after COVID-19 (clinical experience). *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2021; 6: 8–12 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-6-8-12>.

105. Ковальчук В.В. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 1: 57–66. [Kovalchuk V.V. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the «red zone». *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 1: 57–66 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-57-66>.
106. Куташов В.А. Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 2: 65–72. [Kutashov V.A. Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 2: 65–72 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-65-72>.
107. Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И. с соавт. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 10: 45–51. [Putilina M.V., Teplova N.V., Bairova K.I. et al. The results of prospective randomized study CITADEL – the efficacy and safety of drug Cytoflavin in postcovid rehabilitation. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 10: 45–51 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112110145>.
108. Шаповалов К.Г., Цыденпиллов Г.А., Лукьянов С.А. с соавт. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 10: 40–43. [Sharovalov K.G., Tsydenpilov G.A., Lukyanov S.A. et al. Prospects for the use of succinates in treating severe course of new coronavirus infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* = *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020; 10: 40–43 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>.
109. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В. с соавт. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при Covid-19. Общая реаниматология. 2021; 3: 78–98. [Orlov Yu.P., Govorova N.V., Korpacheva O.V. et al. On the possibility of using succinate in hypoxia developing in COVID-19. *Obshchaya reanimatologiya* = *General Reanimatology*. 2021; 3: 78–98 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98>.
110. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М. с соавт. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол Форте 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 11: 7–16. [Fedin A.I., Zakharov V.V., Tanashyan M.M. et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol Forte 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 11: 7–16 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20211211117>.

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

Одним из последствий новой коронавирусной инфекции может выступать постковидная депрессия (long COVID-19 depression), которая, по последним данным, поражает до 40% людей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 [6]. Тревога, депрессия, посттравматическое расстройство и симптомы обсессивно-конвульсивного расстройства (ОКР) являются общими для выживших больных после COVID-19, что подчеркивает необходимость диагностики и лечения психических заболеваний у пациентов спустя долгое время после выздоровления от COVID-19 [7]. Метаанализ риска развития психических расстройств (депрессии, тревоги и нарушений сна) в периоде Long-COVID составляет 45% для депрессии, 47% для тревоги и 34% для нарушений сна [16]. Схожие данные приводят Cai X. et al. [5], отмечая, что тяжелобольные пациенты, которым проводятся сложные процедуры, такие как интубации, или те, у кого возникли серьезные осложнения, могут рассматриваться в качестве пациентов с высоким риском посттравматического стрессового расстройства [5].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — одно из наиболее мучительных последствий у пациентов с тяжелым течением COVID-19, особенно госпитализированных в ОРИТ и перенесших интубацию. В постковидном периоде ПТСР часто сопровождается внезапным страхом смерти, чувством нехватки воздуха, трудностями засыпания, ночными кошмарами и флешбэками. Наиболее часто встречаются характерные гнетущие воспоминания или представления, связанные с нехваткой воздуха и другими неприятными ощущениями острого периода [2]. Заболевания, связанные с последствиями COVID-19, или длительного COVID, также включают серьезные когнитивные изменения, в том числе состояние, недавно названное «туманом мозга». Возникающие когнитивные нарушения способствуют распространению вируса, поскольку инфицированные люди демонстрируют сниженное антиинфекционное поведение [8]. Отмечается, что когнитивные жалобы связаны как с тревожными, так и депрессивными симптомами, и не зависят от объективного нейропсихологического статуса; это отражает ведущую роль тревоги и депрессии в выявляемых когнитивных нарушениях. Характерно, что повышение числа соматических симптомов COVID-19 спустя 2 мес после острой фазы заболевания связано с депрессивными, тревожными и посттравматическими симптомами. Полученные авторами данные отражают возможное формирование ипохондрических и нозофобических расстройств [9].

По данным большинства исследований, быстрая истощаемость и утомляемость — наиболее частые жалобы пациентов, перенесших COVID-19. Астения является основным симптомом постковидных психических расстройств, что в целом соответствует результатам наблюдений в периоды прежних коронавирусных эпидемий-пандемий гриппа (1889 и 1892 гг. — русский грипп; 1918–1919 гг. — испанка), при которых часто описывался синдром хронической усталости: наличие сильной усталости, не проходящей после длительного отдыха, головные боли, повышенная сонливость, снижение продуктивности, способности концентрироваться, мышечная слабость [14].

Большое значение в патогенезе психических нарушений при COVID 19 имеет компрометирование митохондрий. Учитывая высокие потребности в энергии и оксигенации в нервной ткани, митохондрии могут служить индикаторами ранней острой нейрональной дисфункции. SARS-CoV-2 способен интегрировать свой геном в митохондрии и нарушать их функцию в плане снижения энергетического метаболизма. Мозг особенно уязвим к гипоксии, поскольку когнитивные нейронные процессы плохо приспособлены к гипоксическим условиям. Гипоксия также является провокационной реакцией. Поэтому по мере увеличения вирусной нагрузки усиливаются когнитивные нарушения и спутанность сознания, состояние, известное как «туман мозга». Этот продолжающийся каскад нейрональной дисфункции является важным фактором в понимании долгосрочного патогенеза повреждения ЦНС, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Возникающие в результате когнитивные нарушения способствуют распространению вируса, поскольку инфицированные люди демонстрируют сниженное антиинфекционное поведение [15].

Выделяют несколько непосредственных механизмов поражения ЦНС и развития постковидных психических нарушений.

1. Коронавирус оказывает *прямое воздействие на ЦНС* и способен повреждать нейроны, астроциты, перicyты и глиальные клетки, что может привести к развитию коронавирусного энцефалита [2].

2. *Системное воспаление*, как, например, при тяжелом сепсисе и других инфекционных заболеваниях, также оказывает влияние на ЦНС, в том числе в результате нарушения функции жизненно важных органов. При коронавирусной инфекции часто наблюдается развитие «цитокинового шторма», обусловленного чрезмерным иммунным ответом организма на вирусную инфекцию и мас-

сивным выбросом провоспалительных интерлейкинов. Это вызывает активацию микроглии, стимуляцию глутаматергической системы и повышенную эксайтотоксичность, которая вызывает повреждение нейронов. В результате такой бурной реакции также меняется проницаемость гематоэнцефалического барьера, иммунные клетки и свободные радикалы проникают в мозг, способствуя развитию оксидативных реакций и нарушению нейротрансмиссии. Имеются предположения о связи этой реакции с развитием депрессии. Отмечается связь между воспалением, депрессией и нейропознанием у пациентов с COVID-19. Так, нейрокогнитивные нарушения, тяжесть депрессивной психопатологии, а также скорость обработки, связанная с вербальной памятью и беглостью речи, психомоторной координацией, коррелируют с базовым индексом системного иммунного воспаления (SII). Выявленные нарушения и биомаркеры указывают на этиопатогенез постковидной депрессии, аналогичной ведущей воспалительной гипотезе большого депрессивного расстройства (MDD). Рассматривается также иммуновоспалительная гипотеза большого депрессивного расстройства, основанная на обнаружении взаимной связи между иммунной и нервной системами [11].

3. Еще один механизм поражения ЦНС и развития постковидных психических нарушений — *цереброваскулярные нарушения*, выступающие следствием повреждения вирусом эндотелия сосудов и развивающейся дисфункции гемостаза. В результате могут развиваться геморрагический нейроангиоцитоз с некротизирующей геморрагической энцефалопатией и гиперкоагуляция с микротромбозом сосудов головного мозга, который приводит к ишемическим инсультам [2].

4. *Когнитивная дисфункция*, включая нарушения исполнительной функции и памяти, а также астения и дисрегуляторный синдром с лобной симптоматикой при тяжелом течении заболевания могут быть вызваны респираторной и/или циркуляторной гипоксемией. Выявлены гипоксические повреждения, микрокровенения и воспаления нейронов в различных областях мозга, в частности в стволе головного мозга. Последний содержит множество различных ядер и отделов, которые регулируют различные физиологические процессы — дыхательные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и неврологические. Таким образом, нейроны с высокой метаболической потребностью в кислороде становятся дисфункциональными, что влечет за собой нарушения когнитивных функций. Гипометаболизм в парагиппокампальной извилине, таламусе и некоторых участках белого вещества может быть вторичным результатом гипоксического повреждения этих областей, вызывающего потерю памяти и когнитивные дисфункции [16].

5. Пациенты, перенесшие тяжелую форму COVID-19, подвергаются сильному *стрессу*, связанному со страхом смерти и инвалидизации, потерей близких и физическими страданиями.

6. Особенное значение имеют *побочные эффекты лекарственной терапии* COVID-19, в частности, при использовании ГКС, интерферонов.

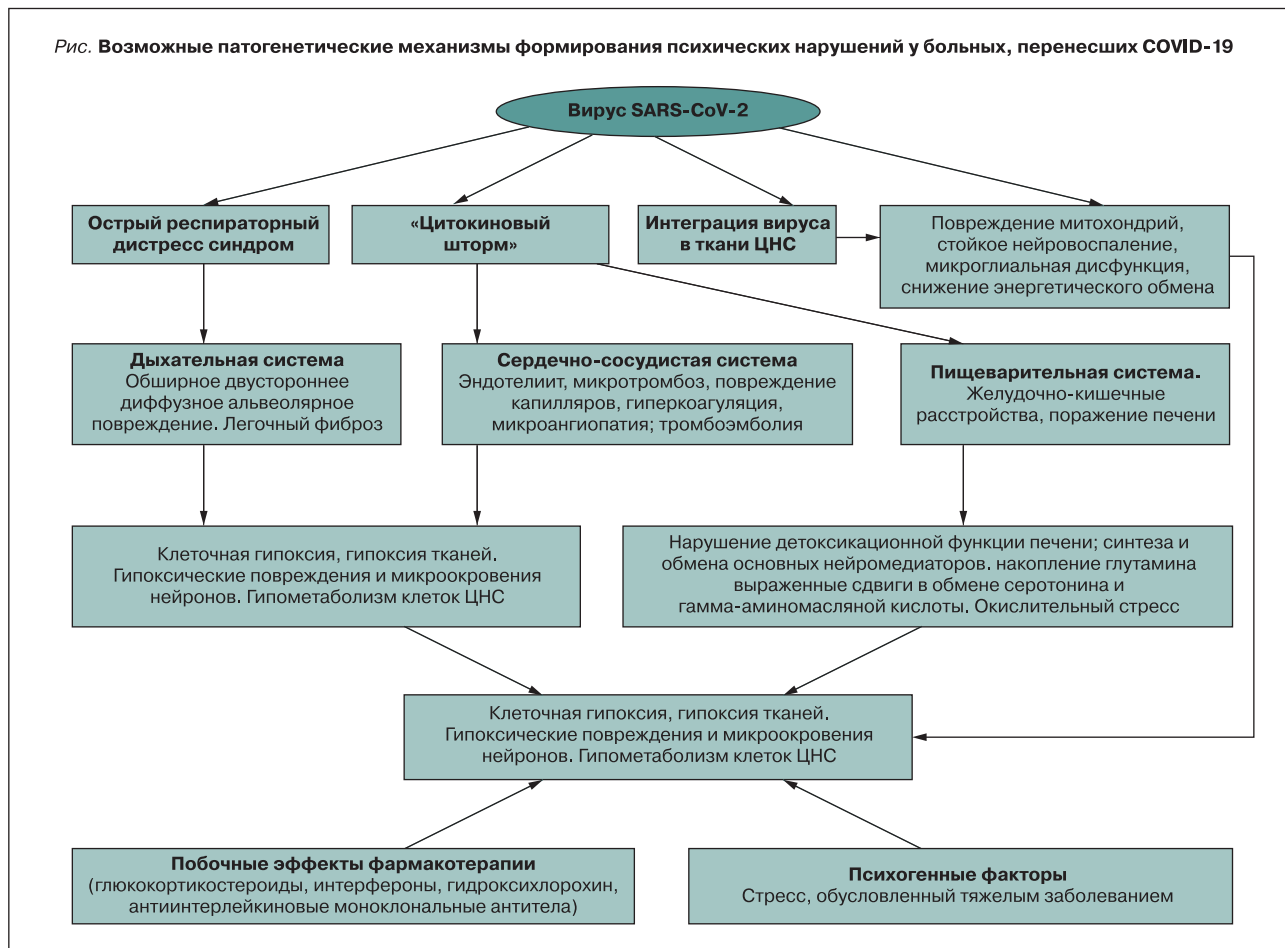
Возможные патогенетические механизмы формирования психических нарушений у больных, перенесших COVID-19, представлены на *рисунке*.

Таким образом, патогенез психических нарушений в постковидном периоде носит мультифакторный и полиорганный характер, обусловленный системными (регуляторными, тканевыми и органами) патологическими нарушениями функционирования целостного организма. Основой обнаруживаемых тканевых и органных нарушений являются метаболические нарушения на клеточном и субклеточном уровнях, обусловленные, в частности, поражением митохондрий, ускорением перекисного окисления липидов и развитием окислительного стресса. Данные патогенетические механизмы психических расстройств во многом схожи с метаболическими и полиорганными поражениями, обусловленными радиационным поражением у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [1]. Кроме этого, следует учитывать побочные эффекты фармакотерапии COVID-19, в частности использование ГКС, интерферона, гидроксихлорохина, антиинтерлейкиновых моноклональных антител.

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

К ведущим расстройствам в периоде Long-COVID у больных, перенесших COVID-19, относятся астеноневротический симптомокомплекс, характеризующийся выраженной астенией и когнитивной дисфункцией (нарушениями памяти, внимания, исполнительских функций), к которым нередко присоединяются затяжная тревожно-депрессивная симптоматика и проявления ПТСР [2]. Астенические расстройства тесно связаны с метаболическими нарушениями на клеточном уровне, в частности с поражением митохондрий и развивающимся оксидантным стрессом. Для облегчения астенических и когнитивных нарушений рекомендуются средства из группы нейрометаболических стимуляторов (прежде всего антиоксидантов, акто- и ангиопротекторов), а также препаратов, стимулирующих нейропластичность и обладающих антиоксидантными и нейропротективными свойствами. Препаратами выбора здесь служат адеметионин (Гептрал), эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале Форте), ноотропные средства (Церебролизин), показавшие хороший эффект в терапии астенических расстройств среди участников аварии на Чернобыльской АЭС, подвергшихся радиационному воздействию [1]. С

Рис. Возможные патогенетические механизмы формирования психических нарушений у больных, перенесших COVID-19



этой же целью может быть рекомендован мельдоний (Милдронат), обладающий антиоксидантным эффектом. Получены обнадеживающие результаты применения мультифункционального гормона эритропоэтина для коррекции когнитивной дисфункции [4].

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Всемирная федерация биологической психиатрии рекомендует препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). В частности, выявлено, что применение флувоксамина в острой фазе COVID-19 было ассоциировано со значительно меньшим числом астенических, тревожно-депрессивных и когнитивных жалоб больных в постковидном периоде [13]. В лечении резистентных депрессий может быть эффективной неинвазивная стимуляция мозга: транскраниальная стимуляция постоянным и переменным током [3, 10].

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Согласно рекомендациям Всемирной федерации биологической психиатрии, хроническое лечение тревожных расстройств основано на применении

препаратов из группы СИОЗС, тогда как бензодиазепины должны использоваться в течение первых недель при лечении кратковременного расстройства или по мере необходимости. Мониторинг приема бензодиазепинов в таком контексте важен также для того, чтобы избежать респираторных побочных эффектов, которые могут вызывать средства этого класса.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Большинство пациентов с этим расстройством также можно лечить с помощью СИОЗС. Альтернативой может служить трициклический антидепрессант кломипрамин. Важным ограничительным моментом при назначении этих средств является повышенный риск развития у молодых людей и других уязвимых пациентов «активации», возбуждения, дисфорических состояний, вновь возникающих либо нарастающих суицидальных мыслей. Поэтому в отношении приема указанных антидепрессантов существует рекомендация, описываемая формулой «начинать с малого и идти медленно».

Посттравматическое стрессовое расстройство

Здесь Всемирная федерация биологической психиатрии рекомендует прием СИОЗС эсциталопрама/флувоксамина, а также трициклического антидепрессанта amitriptилина. Бензодиазепины

могут быть использованы в коротком периоде, для коррекции нарушений сна.

Нарушения сна

Целевая группа Европейской академии когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) предложила свои практические рекомендации по лечению нарушений сна, вызванных пандемией COVID-19. В качестве второй линии терапии, если КПТ не эффективна или недоступна, могут быть назначены некоторые медикаментозные средства — бензодиазепины либо Z-препараты (золпиден, зопиклон) для кратковременного использования или седативные антидепрессанты (агомелатин, доксепин, миртазапин, тразодон, тримипрамин) [10].

Использование нейролептиков

Следует соблюдать осторожность при использовании нейролептиков в терапии психических нарушений у больных с COVID 19, так как оно связано с риском депрессии активности ЦНС, увеличения интервала QT, инфекционных и тромбоемболических осложнений, а также с вероятностью ошибочного принятия побочных эффектов психотропных препаратов за симптомы COVID-19, что может приводить к диагностическим просчетам [10].

ПСИХОТЕРАПИЯ

Стратегия психотерапии включает информирование пациентов о заболевании, а также методы релаксации, визуализации, арт-терапии и др. Они направлены на снятие симптомов тревоги и депрессии, развитие эффективных стратегий совладания со стрессом, вызванным болезнью, страхом смерти и другими фобиями, восстановление смысло-ориентированных ориентаций, сопровождение в случае утраты близкого. В целом психотерапия проводится в рамках представленного психического расстройства.

Общие рекомендации для пациентов с постковидным синдромом и психическими нарушениями

1. *Создание и поддержание определенного режима*, включая здоровый баланс труда и отдыха, сна, приема пищи, проведение лечебных и реабилитационных мероприятий. Помимо общеукрепляющего эффекта, это способствует снижению уровня тревоги.

2. *Вербализация чувств*. Проговаривание переживаний, чувств, эмоций во время болезни и текущих

событий способствует снижению тревоги, отреагированию стресса и восстанавливает защитные силы организма.

3. *Бережное отношение к себе*. Пациенту рекомендуется избегать сверхнагрузок, ставить перед собой небольшие цели и задачи, обращаться за помощью к близким в случае необходимости. Он ни в коем случае не должен обвинять себя, если обнаруживает, что что-то привычное стало трудновыполнимым. Наоборот, нужно посочувствовать себе и дать возможность просто переждать, пережить этот период.

4. *Умеренные физические нагрузки*. Необходимо включить тело в процесс переживания стресса, вызванного болезнью, используя доступные методы релаксации, прогулки, плавание, массаж.

5. *Краткосрочное планирование*. Пациенту следует строить планы на ближайшее время, учитывая те аспекты, которые находятся в зоне его личного контроля.

6. *Обеспечение себе доступа к источникам социально-психологического комфорта*. Следует заниматься хобби, общением с друзьями и близкими в различных формах, просмотром фильмов, чтением и любыми другими делами, которые приятны и доставляют удовольствие.

7. *Управление беспокойством*. Пациенту не следует игнорировать свое беспокойство, нужно пытаться оценивать, насколько оно реалистичное или гипотетическое. Желательно отвести для беспокойства определенное время в течение дня (20–30 мин), что позволит взять его под собственный контроль, записывать тревожные мысли. Целесообразно практиковать медитации.

8. *Работа с когнитивными функциями (память, внимание)*. Для восстановления когнитивных функций полезно использование когнитивных тренингов, доступных в Интернете.

Добавим, что в наибольшей степени в помощи психиатра, психотерапевта нуждаются пациенты с постковидным синдромом, которые имели тяжелое течение коронавирусной инфекции (госпитализацию в ОРИТ), психические расстройства до инфицирования, страдают сопутствующими тяжелыми соматическими нарушениями, одновременно переживают утрату близкого.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Малигин В.Л., Цыганков Б.Д. Психические нарушения радиационного генеза (клиника, патофизиология, терапия). М.: Московский государственный медико-стоматологический университет. 2005; 231 с. [Malygin V.L., Tsygankov B.D. Mental disorders of radiation genesis (clinic, pathophysiology, therapy). Moscow: Moscow State University of Medicine and Dentistry. 2005; 231 pp. (In Russ.)]. ISBN: 5-8125-0712-0.
2. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Современная терапия психических расстройств. 2021; 3: 2–23. [Mosolov S.N. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Modern Therapy of Mental Disorders. 2021; 3: 2–23 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>.
3. Транскраниальная электростимуляция в лечении стресса при COVID-19. Методические рекомендации для врачей. Издание второе, испр. и доп. М.: Индрик. 2021; 32 с. [Transcranial electrical stimulation in the treatment of stress in COVID-19. Methodical recommendations for doctors. 2nd edition, rev. and add. Moscow: Indrik. 2021; 32 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-91674-621-1.

4. Begemann M., Gross O., Wincewicz D. et al. Addressing the «hypoxia paradox» in severe COVID-19: Literature review and report of four cases treated with erythropoietin analogues. *Mol Med.* 2021; 27(1): 120. <https://dx.doi.org/10.1186/s10020-021-00381-5>.
5. Cai X., Hu X., Ekumi I.O. et al. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020; 28(10): 1030–39. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.003>.
6. Oxford Health Biomedical Research Centre. COVID-19 & clinical management of mental health issues. URL: <https://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/our-work/oxppl/covid-19-and-mental-health-guidance> (date of access – 11.01.2022).
7. 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. <https://dx.doi.org/10.1111/nyas.14506>.
8. Gouraud C., Bottemanne H., Lahlou-Laforet K. et al. Association between psychological distress, cognitive complaints, and neuropsychological status after a severe COVID-19 episode: A cross-sectional study. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 725861. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2021.725861>.
9. Ismael F., Bizario J.C.S., Battagin T. et al. Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 111: 110341. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110341>.
10. Javelot H., Straczek C., Meyer G. et al. Psychotropics and COVID-19: An analysis of safety and prophylaxis. *Encephale.* 2021; 47(6): 564–88. <https://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2021.08.002>.
11. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R. et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun.* 2021; 94: 138–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>.
12. Menzies R., Neimeyer R., Menzies R. Death anxiety, loss, and grief in the time of COVID-19. *Behaviour Change.* 2020; 37(3): 111–15. <https://dx.doi.org/10.1017/bec.2020.10>.
13. Seftel D., Boulware D.R. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(2): ofab050. <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab050>.
14. Stefano G.B., Ptacek R., Ptackova H. et al. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce «brain fog» and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e930886. <https://dx.doi.org/10.12659/MSM.930886>.
15. Stefano G.B. Historical insight into infections and disorders associated with neurological and psychiatric sequelae similar to long COVID. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e931447. <https://dx.doi.org/10.12659/MSM.931447>.
16. Yan Z., Yang M., Lai C.L. Long COVID-19 syndrome: A comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. *Biomedicine.* 2021; 9(8): 966. <https://dx.doi.org/10.3390/biomedicine9080966>.

ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС, синоним — мультисистемный воспалительный синдром у детей; код по МКБ-10 — M35.81 — мультисистемный воспалительный синдром), ассоциированный с COVID-19 — редкое острое жизнеугрожающее иммунопатологическое отсроченное (развивающееся через 1–6 нед) осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19, которое протекает с лихорадкой, артериальной гипотензией/шоком, системным васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра и мультиорганным воспалением, поражающим кожу и слизистые оболочки, сердце, ЖКТ, нервную систему, легкие, почки. ДМВС, выступающий самым тяжелым проявлением COVID-19 у детей, впервые был описан в апреле–мае 2020 г., когда в разных странах появились сообщения о случаях Kawasaki-подобного синдрома с последующим развитием полиорганной недостаточности и шока у детей, перенесших COVID-19 [1–4]. Кроме детей, мультисистемный воспалительный синдром как осложнение COVID-19 описывают и у взрослых.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По статистическим данным в США, заболеваемость ДМВС в среднем составила 316 человек на 1 000 000 случаев заражения SARS-CoV-2, со значимыми различиями в зависимости от возраста и расы [5]. Чаще ДМВС встречается у мальчиков (медиана возраста — 9 лет (от 3 мес до 17 лет)), при этом наблюдается этническая предрасположенность к его возникновению. Так, в европейской части России ДМВС чаще (относительно доли соответствующих национальностей в общей популяции) развивается у евреев, представителей кавказских народов, монголоидов, арабов [6]; в США среди лиц африканского, афрокарибского, латиноамериканского, реже восточноазиатского происхождения, ДМВС регистрируется у 1 на 100 000 человек в возрасте до 21 года [7]. Частота госпитализаций детей с ДМВС коррелирует с уровнем заболеваемости COVID-19 в регионе.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патофизиология ДМВС исследована недостаточно. Предполагается, что этот синдром воз-

никает вследствие аномалии иммунного ответа на вирус, по некоторым характеристикам, ДМВС схож с болезнью Kawasaki и синдромом активации макрофагов (СМ). Механизмы, при помощи которых SARS-CoV-2 провоцирует аномальный иммунный ответ, до конца неизвестны. У большинства детей с ДМВС результаты теста на SARS-CoV-2, выполненного методом ПЦР, отрицательные (60–80%), в то время как результаты серологического исследования положительные (80–90%), чаще выявляются IgG-антитела [6–9]. Это служит дополнительным аргументом в поддержку гипотезы о том, что ДМВС связан с иммунной дисрегуляцией, возникающей после того, как острая фаза инфекции завершилась.

Показано, что IgG к SARS-CoV-2 могут иметь важное патогенетическое значение для развития «цитокинового шторма» вследствие стимулирующего влияния на продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [10]. Вместе с тем воспалительная реакция при ДМВС может отличаться от «цитокинового шторма» при тяжелом остром COVID-19; она имеет некоторые общие черты с болезнью Kawasaki, но при этом различается с ней в отношении субпопуляций Т-клеток, ИЛ-17 и биомаркеров, связанных с повреждением артерий. В патогенез ДМВС вовлечены аутоантитела различной специфичности [11]. Обнаружение широкого спектра аутоантител, связывающихся с эндотелиальными, интерстициальными и иммунными клетками, позволяет рассматривать ДМВС как своеобразную форму вирус-индуцированного аутоиммунного заболевания. Клинические и лабораторные проявления ДМВС — результат значительного повышения в крови уровня провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1 и ИЛ-6, служащих мишенями для биологической терапии, а также ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-18, интерферона γ [6, 8, 9, 12–16]. Имеются данные о способности S-белка SARS-CoV-2 напрямую активировать Т-клетки: это связано с присутствием в его структуре мотива, гомологичного с эндотоксином В стафилококка, являющегося суперантигеном, который потенциально может индуцировать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. Предполагается, что при ДМВС анти-SARS-CoV-2-антитела могут индуцировать провоспалительный фенотип иммунного ответа за счет механизмов антителозависимого усиления [15].

По данным анализа состояния здоровья пациентов с ДМВС, примерно у половины из них до манифестации этой патологии имеются сопутствующие заболевания, в числе которых наиболее часто встречаются избыточная масса тела/ожирение (у 1/4 больных), аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма, пищевая или лекарственная аллергия, поллиноз — у 1/6 детей), реже эндокринологические заболевания (СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит), врожденные пороки развития и синдромальная патология [6, 12]. Возможна одновременная манифестация ДМВС и СД 1-го типа [13].

Патогенез и патологоанатомическая картина COVID-19 характеризуется развитием тромбовоспаления, генерализованной микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного вирусного васкулита и коагулопатии со вторичным поражением кожи, внутренних органов, ЦНС, гемофагоцитозом [14, 15]. В максимальной степени такие изменения у пациентов детского возраста выражены при ДМВС. При проведении аутопсии на макроскопическом уровне основные изменения сводятся к проявлениям синдрома системного воспалительного ответа небактериальной природы с полиорганной недостаточностью. Основными пострадавшими органами выступают легкие (имеют место признаки острой фазы диффузного альвеолярного повреждения), сердце (признаки миокардита), почки («шоковые» почки), головной мозг (отек, васкулит). Поражения сосудов протекают в виде полиангиита, преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра. В среднекалиберных сосудах отмечается воспалительная клеточная инфильтрация их стенок, а в мелких — краевое стояние лейкоцитов и деструкция стенки сосудов, соответствующая микроскопическому паттерну лейкоцитокластического васкулита. Морфологическим выражением ДМВС являются многочисленные воспалительные инфильтраты (преимущественно лимфомоноцитарно-макрофагальные, в меньшей степени гранулоцитарные) в различных органах, что полностью соответствует названию заболевания [9, 16].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Основные клинические проявления ДМВС включают персистирующую лихорадку и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем — кожи и слизистых оболочек, сердечно-сосудистой и нервной систем, системы крови, ЖКТ, почек. Прогрессирование воспалительного ответа может привести к развитию САМ, полиорганной недостаточности и гибели пациента. Лихорадка характеризуется рефрактерностью к антибактериальной

терапии, возобновляется через 1–6 нед после перенесенного COVID-19. Диагностическую сложность представляют пациенты, перенесшие COVID-19 бессимптомно, что типично для детей. В этом случае для установления диагноза определяющее значение имеют данные эпидемиологического анамнеза, результаты лабораторных обследований детей, их родителей и окружения (результаты серологической диагностики, главным образом обнаружение антител IgG). Характерно появление полиморфной сыпи, чаще пятнистой, пятнисто-папулезной, конъюнктивита, склерита, лимфаденопатии, отежности ладоней и стоп, сближающей фенотип ДМВС с болезнью Kawasaki (чаще с неполной формой). Чем младше возраст ребенка, тем чаще у него проявления ДМВС соответствуют болезни Kawasaki.

У пациентов могут отмечаться кашель, одышка, усиливающиеся в горизонтальном положении, десатурация, плевральный выпот, однако все респираторные проявления при ДМВС — результат недостаточности кровообращения, шока, а не поражения легких вследствие пневмонии, вызванной COVID-19. Для стабилизации гемодинамики таким больным необходимы кислородотерапия или ИВЛ. У большинства пациентов с ДМВС результаты рентгенографии органов грудной клетки в норме, могут определяться небольшой плевральный выпот, признаки разрешающейся или перенесенной пневмонии. Аналогичные изменения выявляются на КТ, на них также могут определяться участки «матового стекла», признаки отека междольковых перегородок или в тяжелых случаях недостаточности кровообращения — отека легких.

О вовлечении в патологический процесс сердца будут свидетельствовать также боли за грудиной, цианоз, отеки. При обследовании пациентов с ДМВС обязательно измерение и мониторинг АД. Этот синдром может приводить к артериальной гипотензии, шоку, миокардиту, перикардиту, коронариту, эктазиям и аневризмам коронарных артерий, нарушению ритма сердца, ОКС, тромбозам. Эти кардиальные проявления ДМВС могут развиваться как в начале заболевания, так и на фоне нарастания воспалительной активности. Дистрибутивный шок часто рефрактерен к восполнению объема циркулирующей крови, что требует применения вазопрессоров и в редких случаях ИВЛ. Острое повреждение миокарда сопровождается повышением маркеров повреждения миокарда (тропонин, N-терминальная часть прогормона мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP или BNP), уровень которых необходимо контролировать в динамике до нормализации. При выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ) определяется систолическая дисфункция левого желудочка, о чем будет свидетельствовать снижение его фракции выброса, коронарит и в ряде случаев

эктазии, аневризмы коронарных артерий, перикардальный выпот. У детей с ДМВС результаты ЭКГ могут быть неспецифическими, хотя встречаются описания случаев аритмии и блокады сердца. У пациентов с ДМВС ЭКГ следует проводить не реже чем каждые 48 ч во время госпитализации.

Гастроинтестинальные симптомы также могут быть одним из основных проявлений ДМВС. К ним относятся боль в животе, тошнота, рвота, диарея; клиническая картина при этом сходна с проявлениями остро вирусного гастроэнтерита, в ряде случаев имитирует острый аппендицит, что требует лапароскопии. Возможно развитие серозного перитонита. При УЗИ или КТ брюшной полости могут определяться скопление свободной жидкости, асцит, а также воспаление кишки и брыжейки, включая терминальный илеит, мезентериальную лимфаденопатию и перихолецистический отек, при колоноскопии — колит. В биохимическом анализе крови определяется повышение АЛТ, АСТ.

У ряда пациентов могут отмечаться повышенная возбудимость, судороги, менингеальные симптомы, угнетение сознания. Возможно развитие менингита, цереброваскулита [6–9, 17, 18].

Частота кожных и кожно-слизистых, гастроинтестинальных, неврологических проявлений ДМВС, миокардита и болезни Kawasaki зависит от возраста. У детей в возрасте до 5 лет чаще, по сравнению с другими возрастными группами, регистрируются кожные и кожно-слизистые симптомы болезни Kawasaki, в то время как у подростков ДМВС чаще манифестирует в виде миокардита или неврологических симптомов [7]. В *таблице 1* представлена частота основных клинических и лабораторно-инструментальных признаков ДМВС на основании анализа наблюдений 245 госпитализированных пациентов в стационары Москвы и Екатеринбург.

Если в описаниях первых серий случаев сообщалось о частом развитии ДМВС с тяжелыми проявлениями, которые характеризовались высокой распространенностью шока, вовлечения миокарда и дыхательной недостаточности, то в настоящее время становится понятным широкий диапазон тяжести течения ДМВС, включая легкие формы, протекающие без шока, дисфункции левого желудочка, дыхательной недостаточности и острого повреждения почек [1–3].

Отклонения в результатах лабораторных исследований при ДМВС, ассоциированном с COVID-19, свидетельствуют о его высокой лабораторной активности, проявляющейся нейтрофильным лейкоцитозом (83,8% пациентов), лимфоцитопенией (88,2%), повышением СОЭ (70,5%), СРБ, (98,4%), прокальцитонина (74,3%), ферритина (78,5%), гипоальбуминемией (78,6%), увеличением активности ЛДГ (32,1%). Большинство пациентов имеет коагулопатию, характеризующуюся

повышением уровня D-димера (53,8%) и/или фибриногена (92,2%) [6]. Концентрация провоспалительных цитокинов также повышена, но их значение не должно влиять на метод применяемого лечения [7].

Таким образом, необходимо помнить, что как при COVID-19, так и при ассоциированном с ним ДМВС лабораторные маркеры синдрома системной воспалительной реакции повышены без бактериальной инфекции, что затрудняет ее исключение и может быть причиной неоправданно широкого назначения антибиотиков [19].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Сообщения о новом заболевании у детей на фоне COVID-19 и накопление опыта ведения таких пациентов позволили экспертам Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) 14 мая [20] и ВОЗ 15 мая [21] 2020 г. опубликовать диагностические критерии ДМВС в сравнении с фенотипически сходными заболеваниями, в том числе требующими исключения (*табл. 2*). У пациентов, которые не соответствуют вышеуказанным критериям ДМВС, следует исключать другие заболевания, продолжая при этом наблюдение в отношении возможности ДМВС, особенно в случае эпидемиологической связи с SARS-CoV-2. При этом у пациентов, которые соответствуют критериям ДМВС, также следует учитывать возможность других причин симптомов, поскольку этот синдром имеет много общих черт с различными заболеваниями, проявляющимися лихорадкой и поражениями кожи (включая инфекции, новообразования и воспалительные заболевания). Шок неясной этиологии в условиях пандемии COVID-19 требует полной диагностики в направлении ДМВС [7].

ДМВС требует проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями и осложнениями, развивающимися на фоне других инфекционных, гематологических и ревматических патологий. Среди последних следует в первую очередь обратить внимание на болезнь Kawasaki, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (САН), бактериальный сепсис, инфекционный токсический шок, системный ювенильный идиопатический артрит, СКВ и системные васкулиты [15].

ДМВС можно отличить от болезни Kawasaki, не связанной с SARS-CoV-2, по следующим эпидемиологическим, клиническим и лабораторным характеристикам:

- болезнь Kawasaki чаще встречается у выходцев из стран Азии, тогда как для ДМВС характерна другая этническая предрасположенность, и он относительно редок у лиц азиатского происхождения;
- ДМВС развивается у детей более широкого

возрастного диапазона, поражая детей с медианой возраста 9 лет, для него характерны более выраженные симптомы со стороны ЖКТ и ЦНС, он чаще связан с шоком и сердечной дисфункцией (аритмией и дисфункцией левого желудочка), чем болезнь Kawasaki, поражающая в основном детей первых 5 лет жизни и сопровождающаяся шоком не чаще, чем в 10% случаев;

- пациенты с ДМВС на момент возникновения симптомов обычно имеют более низкое количество тромбоцитов, более низкое абсолютное количество лимфоцитов и более высокую концентрацию СРБ, чем пациенты с болезнью Kawasaki [7]. Пациенты с положительными результатами теста на SARS-

CoV-2 (или после контакта с лицом с COVID-19), которые соответствуют всем или части критериев диагностики болезни Kawasaki, должны рассматриваться как пациенты с ДМВС, и им должна быть проведена стандартная терапия болезни Kawasaki.

Экзантему при ДМВС также необходимо дифференцировать с поражением кожи при острой COVID-19, которая может проявляться участками псевдообморожения на акральных поверхностях конечностей (иногда называемых «ковидные пальцы»), папуловезикулезной, уртикарной, кореподобной сыпью [27].

У всех детей с подозрением на ДМВС необходим забор крови для посева, до получения результа-

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика наблюдаемых пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 [6]

Признак	Число пациентов, %
Диагностические критерии болезни Kawasaki	
Лихорадка	100
Сыпь	72,2
Склерит, конъюнктивит	68,2
Поражение слизистой оболочки губ и полости рта (хейлит, гингивит, глоссит)	50,2
Поражение кистей и стоп (эритема, отек, шелушение)	28,6
Шейная лимфаденопатия	26,1
Кардиоваскулярные симптомы	
Артериальная гипотензия/шок	32,7
Снижение фракции выброса левого желудочка	26,5
Миокардит	66,1
Перикардит	20,4
Коронарит, эктазии, аневризмы коронарных артерий	4,1
Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта	
Тошнота, рвота, диарея, боли в животе	61,2
Мезентериальная лимфаденопатия	27,8
Диагностическая лапароскопия	6,1
Симптомы поражения мочевыводящей системы	
Снижение диуреза, протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, повышение уровня креатинина и/или мочевины	29,4
Неврологические нарушения	
Менингит, менингизм	27,3
Симптомы поражения органов дыхания	
Кашель, одышка, снижение SpO ₂	19,6
Гидроторакс	37,6
Соответствие диагностическим критериям болезни Kawasaki, синдрома шока при болезни Kawasaki, синдрому активации макрофагов	
Соответствие полной/неполной форме болезни Kawasaki	22,4 / 30,6
Соответствие синдрому шока при болезни Kawasaki	25,3
Соответствие синдрому активации макрофагов	19,5

тов которого должна проводиться эмпирическая антибиотикотерапия. Применение антибиотиков должно быть прекращено сразу после исключения бактериальной инфекции, если состояние ребенка стабилизировалось. Вовлечение сердца, особенно коронарных артерий, нетипично для бактериального сепсиса и может быть одним из дифференциально-диагностических признаков.

К вирусным патогенам, инфицирование которыми может проявляться мультисистемным поражением и/или миокардитом, осложняться САМ, относятся вирус Эпштейна–Барр, парвовирус

В19, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы. Эти вирусы редко вызывают острое мультисистемное поражение у иммунокомпетентных детей. Выполнение серологического исследования (важно — до трансфузии иммуноглобулинов) и ПЦР помогают отличить эти вирусные инфекции от ДМВС, ассоциированного с COVID-19 [15].

СКВ может проявляться фульминантным мультисистемным заболеванием с преимущественным вовлечением в патологический процесс почек и ЦНС, что не является типичным признаком ДМВС. Кроме того, большинство пациентов с СКВ сооб-

Таблица 2. Диагностические критерии детского мультисистемного воспалительного синдрома и фенотипически сходных заболеваний

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), ассоциированный с COVID-19 (CDC, США) [20]
<p>1. Пациент в возрасте младше 21 года, поступающий с лихорадкой (температура тела ≥ 38 °C в течение 24 ч и более, либо сообщение пациента о лихорадке более 24 ч), лабораторными признаками воспаления, включающими (но не ограничиваясь) ≥ 1 из следующих признаков (повышение уровня нейтрофилов, СОЭ, СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, ЛДГ, ИЛ-6, снижение уровня лимфоцитов и альбумина) и клиническими признаками тяжелого заболевания, требующего госпитализации, с полиорганным поражением с вовлечением более 2 систем (сердечно-сосудистой, мочевыводящей, дыхательной, кровеносной, пищеварительной, нервной, кожи) И</p> <p>2. Отсутствие альтернативных вероятных диагнозов И</p> <p>3. Маркеры текущей или перенесенной COVID-19 (ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест) или контакт с больным COVID-19 в течение 4 нед до начала симптомов.</p> <p>Некоторые пациенты могут удовлетворять полностью или частично критериям болезни Kawasaki, о чем также нужно сообщать, если они подходят под критерии MIS-C. Следует иметь в виду возможность развития MIS-C при любом летальном исходе у детей при наличии признаков COVID-19</p>
Мультисистемный воспалительный синдром (MIS) у детей и подростков, ассоциированный с COVID-19 (ВОЗ) [21]
<p>1. Дети и подростки в возрасте от 0 до 19 лет с температурой тела >38 °C 3 дня и более И</p> <p>2. Наличие двух из следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сыпь, или двусторонний негнойный конъюнктивит, или признаки воспалительных изменений слизистых оболочек и кожи (полость рта, верхние и нижние конечности); • артериальная гипотензия или шок; • признаки миокардиальной дисфункции, перикардит, вальвулит или поражение коронарных артерий (результаты ЭхоКГ или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP); • признаки коагулопатии (измененное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень D-димера); • острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боли в животе) И <p>повышение уровня маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ или прокальцитонин, И</p> <p>исключение других инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса, стафилококкового или стрептококкового токсического шока, И</p> <p>3. Маркеры COVID-19 (ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест) или высокая вероятность контакта с пациентами с COVID-19</p>
Болезнь Kawasaki (Американская кардиологическая ассоциация) [22]
<p>1. Лихорадка, часто до 40 °C и выше, длительностью минимум 5 дней (эссенциальный критерий).</p> <p>2. Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный» или «малиновый» язык, гиперемия губ и ротоглотки.</p> <p>3. Изменения кожи кистей, стоп, в том числе плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп, в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21-й день от начала заболевания.</p> <p>4. Изменения со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре глаза в проходящем свете может быть выявлен передний увеит.</p> <p>5. Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще одиночный шейный болезненный лимфоузел диаметром более 1,5 см.</p> <p>6. Сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная – макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или кореподобная без везикул или корочек.</p> <p>Полная форма болезни Kawasaki: 5 из 6 критериев (обязательна лихорадка), или 4 критерия + АКА. Неполная форма болезни Kawasaki: при меньшем количестве критериев в случае наличия признаков поражения сердца</p>
Синдром шока при болезни Kawasaki [23]
<p>1. Артериальная гипотензия.</p> <p>2. Снижение систолического артериального давления на 20% и более от возрастной нормы.</p> <p>3. Клинические признаки периферической гипоперфузии</p>

(Продолжение таблицы на следующей странице)

(Начало таблицы на предыдущей странице)

Синдром активации макрофагов (синонимы: вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гемофагоцитарный синдром) при системном варианте ювенильного идиопатического артрита [24]
1. Уровень ферритина сыворотки крови >684 нг/мл И 2. Не менее двух из следующих признаков: • число тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9/\text{л}$; • уровень АСТ сыворотки крови >48 Ед/л; • уровень триглицеридов сыворотки крови >156 мг/дл; • уровень фибриногена крови ≤ 360 мг/дл
Стафилококковый токсический шок [25]
1. Клинические критерии: • лихорадка: температура тела $\geq 38,9$ °С; • сыпь: диффузная эритродермия; • шелушение ладоней, подошв, кончиков пальцев рук и ног, возникающее через 1–2 нед после начала заболевания; • артериальная гипотензия: для взрослых – систолическое АД ≤ 90 мм рт.ст.; для детей младше 16 лет – ниже 5-го перцентиля по возрасту; ортостатическое снижение диастолического АД на ≥ 15 мм рт.ст. при смене положения тела; синкопальные состояния или эпизоды головокружения при смене положения тела; • полиорганное поражение с вовлечением 3 или более из следующих систем: – ЖКТ (рвота или диарея в начале болезни); – поражение мышц (выраженные миалгии или повышение уровня КФК более чем в 2 раза); – поражение слизистых оболочек полости рта, половых органов, гиперемия конъюнктив; – почечный синдром (повышение концентрации мочевины или креатинина в сыворотке крови более чем в 2 раза; умеренная или выраженная лейкоцитурия (≥ 5 лейкоцитов в поле зрения) при отсутствии инфекции мочевыводящих путей); – поражение печени (повышение концентрации билирубина, АСТ или АЛТ более чем в 2 раза); – гематологические изменения (количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$); – неврологические нарушения (дезориентация или нарушение сознания без очаговых неврологических симптомов). 2. Лабораторные критерии: наличие отрицательных результатов при: • бактериологическом исследовании крови, ликвора, отделяемого ротоглотки; в гемокультуре редко может быть выявлен <i>Staphylococcus aureus</i> ; • серологическом исследовании с целью выявления антител к возбудителям кори, лептоспироза, пятнистой лихорадке Скалистых гор. Вероятный диагноз: при наличии всех лабораторных и 4 из 5 клинических критериев. Достоверный диагноз: при наличии всех лабораторных и клинических критериев
Стрептококковый токсический шок [26]
1. Обнаружение стрептококка группы А (<i>Streptococcus pyogenes</i>): • в стерильных в норме биологических жидкостях (в крови, ликворе, брюшной полости, полости сустава, плевральной или перикардиальной жидкости); • в нестерильных локусах (в отделяемом ротоглотки, мокроте, влагалище, открытой хирургической ране или поверхностных повреждениях кожи). 2. Клинические критерии тяжести: • артериальная гипотензия: для взрослых – систолическое АД ≤ 90 мм рт.ст.; для детей младше 16 лет – ниже 5-го перцентиля по возрасту И • ≥ 2 из следующих признаков полиорганного поражения: – повреждение почек – уровень креатинина для взрослых ≥ 177 мкмоль/л; для детей – повышение уровня креатинина более чем в 2 раза; – признаки коагулопатии – количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ и/или ДВС-синдром (удлинение времени свертывания, низкий уровень фибриногена и наличие продуктов деградации фибрина); – поражение печени – повышение концентрации билирубина, АСТ или АЛТ более чем в 2 раза; – ОРДС: острая диффузная легочная инфильтрация с гипоксемией при отсутствии сердечной недостаточности; – генерализованная эритематозная сыпь, возможно с шелушением; – некроз мягких тканей, в том числе некротический фасциит, миозит, или гангрена

112

щает об усталости и плохом самочувствии на протяжении длительного периода времени до проявления симптомов тяжелого заболевания. По контрасту с СКВ большинство детей с ДМВС здоровы до момента резкого развития лихорадочного состояния.

ТЕРАПИЯ

Целями лечения ДМВС служат стабилизация клинического состояния пациента в случае возникновения опасных для жизни состояний и предотвращение долгосрочных осложнений со стороны различных органов. Дети с ДМВС или подозрением

на него должны быть госпитализированы. В ОРИТ должны госпитализироваться дети с нестабильностью гемодинамики (шок, аритмия), существенными респираторными нарушениями (потребность в кислородотерапии), поражением почек, печени, ЦНС, несущим потенциальную угрозу жизни. Лечение детей с ДМВС требует мультидисциплинарного подхода с привлечением детских инфекционистов, ревматологов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов.

В настоящее время нет доказательных данных для непосредственного сравнения различных терапевтических вмешательств при ДМВС, основны-

вающихся главным образом на опыте различных центров и экстраполировании лечения болезни Kawasaki, SAM, тяжелого COVID-19. Актуальные рекомендации [7, 18] включают применение:

- иммуноглобулинов для внутривенного введения и/или ГКС в качестве первой линии терапии;
- ГИБП, в том числе ингибиторов ИЛ-1 (например, анакинры), ИЛ-6 (тоцилизумаба), в качестве второй линии терапии при неэффективности ГКС;
- антиагрегантов (АСК);

- антикоагулянтов прямого (низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия) или непрямого действия (варфарин). Для решения вопроса об их назначении состояние коронарных артерий оценивается при ЭхоКГ с помощью Z-шкалы как при болезни Kawasaki (табл. 3) [28].

Реанимация детей с шоком должна проводиться в соответствии с положениями стандартных протоколов. Адреналин или норадреналин являются вазоактивными агентами, предпочтитель-

Таблица 3. Рекомендации по терапии детского мультисистемного воспалительного синдрома Американского колледжа ревматологии (2-я версия) [7]

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ
У пациентов, обследуемых в отношении детского мультисистемного воспалительного синдрома (ДМВС), без угрожающих жизни симптомов перед началом иммуномодулирующей терапии следует дополнительно исключить другие инфекционные и неинфекционные причины симптомов
Пациентам, обследуемым в отношении ДМВС, с угрожающими жизни симптомами может потребоваться иммуномодулирующая терапия до завершения полной диагностической оценки
Некоторым пациентам с легкими симптомами может потребоваться только тщательное наблюдение без иммуномодулирующего лечения
Интенсивность иммуномодулирующей терапии у пациентов с ДМВС следует постепенно увеличивать, начиная с иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) в качестве лекарственного средства первого выбора. Глюкокортикостероиды (ГКС) следует назначать как часть дополнительной терапии пациентам с тяжелой формой заболевания или при необходимости интенсификации лечения в случае резистентности к лечению
ИГВВ следует применять у пациентов с ДМВС, которые госпитализированы и/или соответствуют критериям диагноза болезни Kawasaki
При лечении ДМВС следует использовать высокие дозы ИГВВ (обычно 2 г/кг массы тела)
Перед началом терапии ИГВВ у пациентов с ДМВС необходимо оценить функцию сердца и статус гидратации. Пациентам с сердечной дисфункцией может потребоваться тщательное наблюдение и использование диуретиков во время терапии ИГВВ
У некоторых пациентов с сердечной дисфункцией ИГВВ можно применять по 1 г/кг/сут в течение 2 сут
Пациентам с ДМВС в состоянии шока и/или с органной дисфункцией в качестве дополнительной терапии вместе с ИГВВ следует назначать ГКС в низкой или средней дозе (1–2 мг/кг/сут)
У пациентов, которые не ответили на терапию ИГВВ и ГКС в низкой и средней дозе, можно рассмотреть возможность введения высоких доз ГКС в виде пульс-терапии (метилпреднизолон внутривенно 10–30 мг/кг/сут), особенно если назначаются высокие дозы лекарственного средства или несколько препаратов с положительным инотропным действием и/или вазопрессоров
Пациентам с ДМВС, резистентным к лечению, несмотря на использование однократной дозы ИГВВ, не рекомендуется вводить вторую дозу из-за риска перегрузки объемом и гемолитической анемии, связанной с высокими дозами этой группы лекарственных средств
Использование ГКС в низкой или средней дозе (1–2 мг/кг/сут) также может быть рассмотрено у пациентов с легкой формой ДМВС, у которых лихорадка и симптомы не исчезли после применения однократной дозы ИГВВ
Использование анакинры (>4 мг/кг/сут внутривенно или подкожно) может рассматриваться при лечении пациентов с ДМВС, резистентных к ИГВВ и ГКС, с признаками синдрома активации макрофагов и противопоказаниями к длительному применению ГКС
Решение о снижении дозы лекарственного средства может быть принято после оценки ответа на иммуномодулирующую терапию на основании результатов множественных лабораторных и кардиологических исследований. Для снижения дозы иммуномодулирующих препаратов может потребоваться 2–3 нед и более
АНТИАГРЕГАНТНАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ
У пациентов с ДМВС следует использовать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК 3–5 мг/кг/сут, максимальная доза – 81 мг/сут). Лечение продолжают до нормализации количества тромбоцитов и подтверждения отсутствия поражений коронарных артерий ≥4 нед после установления диагноза. АСК не следует применять у пациентов с активным кровотечением, значительным риском кровотечения и/или количеством тромбоцитов ≤80 000/мкл
Пациенты с ДМВС, с аневризмой коронарных артерий и Z-score 2,5–10 должны получать АСК в низкой дозе, а пациенты с показателем Z-score ≥10 – АСК в низкой дозе + антитромботическую терапию – эноксапарин натрия (целевая концентрация фактора Ха 0,5–1,0) или варфарин
Пациенты с ДМВС с подтвержденным тромбозом или фракцией выброса левого желудочка <35 % должны получать эноксапарин натрия в течение как минимум 2 нед после выписки из стационара
Показанием к более длительному амбулаторному лечению эноксапарином натрия является наличие аневризмы коронарных артерий с Z-score >10 (лечение в течение неопределенного периода времени), документально подтвержденный тромбоз (лечение в течение ≥3 мес в ожидании разрешения тромба) или стойкая среднетяжелая или тяжелая дисфункция левого желудочка
У пациентов с ДМВС, которые не соответствуют указанным выше критериям, следует применять антитромботическую и антиромботическую терапию в зависимости от индивидуального риска тромбоза

ными при лечении у детей шока, резистентного к жидкостной нагрузке; применение адреналина предпочтительно при наличии доказательств дисфункции левого желудочка. Для лечения детей с дисфункцией левого желудочка тяжелой степени может оказаться полезным добавление милринона. При фульминантном течении заболевания может потребоваться механическая гемодинамическая поддержка в форме проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации [6, 9, 17].

ПРОГНОЗ

Прогноз ДМВС остается до конца неопределенным, учитывая новизну этой нозологической единицы. Частота летальных исходов в разных сериях наблюдений составляет 0,4–1,7% [6, 12].

Складывается впечатление, что дилатация коронарных артерий при ДМВС в первую очередь связана с поверхностным воспалением или дисфункцией эндотелия, и стойкие аневризмы коронарных арте-

рий в исходе данного синдрома, в отличие от болезни Kawasaki, не формируются [6, 15, 16]. Вместе с тем ЭхоКГ рекомендуется повторить как минимум через 7–14 дней и 4–6 нед после появления первых симптомов ДМВС. В случае сердечных нарушений в острой фазе заболевания ЭхоКГ может быть рассмотрена через год после постановки диагноза данного синдрома. У большинства пациентов с ДМВС функция левого желудочка очень быстро улучшается, но долгосрочные осложнения миокардита, например фиброз или рубцевание, неизвестны, поэтому через 2–6 мес после установления диагноза ДМВС пациентам со значительной преходящей дисфункцией левого желудочка в острой фазе заболевания (фракция выброса левого желудочка <50 %) или же со стойкой дисфункцией левого желудочка может быть показана МРТ сердца, включая функциональную оценку, T1/T2-взвешенные изображения, T1-картирование и измерение клеточного объема, а также изображение с поздним усилением гадолинием [7].



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239): 1771–78. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
2. Belhadjer Z., Meot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 142(5): 429–36. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
3. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3): 259–69. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
4. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. с соавт. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 3: 219–229. Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu. et al. Children's multisystem inflammatory syndrome, associated with a new coronavirus infection (COVID-19): relevant information and clinical observation. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020; 3: 219–229 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15690/pf.v17i3.2126>.
5. Payne A.B., Gilani Z., Godfred-Cato S. et al. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(6): e2116420. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.16420>.
6. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А. с соавт. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 6: 23–31. [Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Glazyrina A.A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: results of a multicenter study. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. 2021; 6: 23–31 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-6-23-31>.
7. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G. et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(4): e13–e29. <https://dx.doi.org/10.1002/art.41616>.
8. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А. с соавт. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 6: 73–83. [Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Glazyrina A.A. et al. Clinical, laboratory-instrumental characteristics, course and therapy of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. 2020; 6: 73–83 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-73-83>.
9. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С. с соавт. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие. Под ред. Овсянникова Д.Ю., Петрайкиной Е.Е. М.: РУДН. 2020; 62 с. [Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Abramov D.S. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19)-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a study guide. Ed. by Ovsyannikov D.Yu., Petryaikina E.E. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia. 2020; 62 pp. [In Russ.]. ISBN: 978-5-209-10170-3.
10. Hoepel W., Chen H.-J., Allahverdiyeva S. et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv*. 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.07.13.190140>.
11. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F. et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183(4): 968–81.e7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>.
12. Ahmed M., Advanib S., Moreira A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020; 26: 100527. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>.
13. Тихонович Ю.В., Ртищев А.Ю., Глазырина А.А. с соавт. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у пациентки 6 лет с манифестацией сахарного диабета 1-го типа диабетическим кетоацидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 2: 295–300. [Tikhonovich Yu.V., Rtishchev A.Yu., Glazyrina A.A. et al. Multisystem inflammatory

- syndrome in children associated with COVID-19 in the 6-year-old patient with manifestation of type 1 diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. 2021; 2: 295–300 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-295-300>.
14. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. с соавт. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. Под общ. ред. О.В. Зайратьянца. М.: ДЗМ. 2020; 116 с. Доступ: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_covid19_fullv2_compressed.pdf (дата обращения – 11.01.2022). [Zairatyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. Pathological anatomy of COVID-19. Atlas. Ed. by Zairatyants O.V. Moscow: Moscow Healthcare Department. 2020; 116 pp. URL: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_covid19_fullv2_compressed.pdf (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
 15. Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2020; 5: 469–479. [Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020; 5: 469–479 (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2020-469-479>.
 16. Овсянников Д.Ю., Новикова Ю.Ю., Абрамов Д.С. с соавт. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 6: 119–126. [Ovsyannikov D.Yu., Novikova Yu.Yu., Abramov D.S. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with new coronavirus infection (COVID-19): clinical and morphological comparisons. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. 2020; 6: 119–126 (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-119-126>.
 17. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. с соавт. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 3: 187–212. [Alexandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. et al. Clinical features and management of the disease caused by new coronaviral infection (COVID-19) in children. Version 2. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020; 3: 187–212 (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>.
 18. Щедеркина И.О., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А. с соавт. Астенический синдром у детей и подростков: выбор терапии. *Нервные болезни*. 2021; 2: 20–29. [Shchederkina I.O., Ovsyannikov D.Yu., Glazyrina A.A. et al. Asthenic syndrome in children and adolescents: choice of treatment. *Nervnyye bolezni = Nervous Diseases*. 2021; 2: 20–29 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12322>.
 19. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И. с соавт. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 1: 186–192. [Ovsyannikov D.Yu., Kuzmenko L.G., Nazarova T.I. et al. Clinical and laboratory markers of bacterial infection in children of different ages. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. 2019; 1: 186–192 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-186-192>.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (date of access – 11.01.2022).
 21. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (date of access – 11.01.2022).
 22. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17): e927–e999. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
 23. Kanegaye J.T., Wilder M.S., Molkara D. et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009; 123(5): e783–89. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1871>.
 24. Ravelli A., Minoia F., Davi S. et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(3): 566–76. <https://dx.doi.org/10.1002/art.39332>.
 25. Wharton M., Chorba T.L., Vogt R.L. et al. Case definitions for public health surveillance. *MMWR Recomm Rep*. 1990; 39(RR-13): 1–43.
 26. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA*. 1993; 269(3): 390–91.
 27. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2021; 1: 16–24. [Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Rudikova E.V. Skin lesions in children with a new coronavirus infection COVID-19. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov = Peoples' Friendship University of Russia Journal of Medicine*. 2021; 1: 16–24 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24>.
 28. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004; 110(17): 2747–71. <https://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>.

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ВЗРОСЛЫХ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мультисистемный синдром взрослых, ассоциированный с Covid-19 (MIS-A), – редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19, развивающееся у лиц старше 21 года в течение 12 нед от начала заболевания и характеризующееся развитием тяжелого поражения ≥ 1 органа или системы, за исключением органов дыхания, и наличием лабораторных признаков системного воспаления. Первые публикации с описанием случаев системного мультисистемного синдрома у взрослых, перенесших новую коронавирусную инфекцию, стали появляться с лета 2020 г. [1, 2].

Точных статистических данных о частоте MIS-A к настоящему времени нет. Согласно имеющимся сведениям, этот синдром описан у лиц в возрасте до 50 лет и чаще развивается при наличии у больного сопутствующих заболеваний. Также у взрослых отмечается более тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы и более высокая частота тромбозов, чем у детей [2].

ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиология MIS-A изучена недостаточно.

Известно, что острый период COVID-19 может протекать тяжело с развитием ОРДС, при этом триггером быстрого прогрессирования и полиорганной недостаточности служит системное воспаление. Развитие MIS-C/A также характеризуется гипериммунной воспалительной реакцией и высвобождением цитокинов, имеющей определенное сходство с САМ. Также, возможно, свою роль играет длительная экстрапульмональная персистенция вируса, который, как известно, обнаруживается во многих органах и тканях, включая сердце, печень, головной мозг, почки, ЖКТ. Важное значение могут иметь вызванное вирусом SARS-CoV-2 повреждение эндотелия, тромботическая микроангиопатия, дисрегуляция иммунного ответа и РААС [2].

Эндотелиальная дисфункция определенно является одним из основных патогенетических механизмов тяжелого течения острого периода COVID-19 [3]. Повреждение эндотелия, вызванное прямым действием вируса или развивающееся в рамках системного воспаления, приводит к гиперкоагуляции, коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям как в остром периоде коронавирус-

ной инфекции, так и в постковидном периоде, в том числе при развитии MIS-A [4–7].

Особенности иммунного ответа у пациентов с MIS-A требуют дальнейших исследований. Однако очевидно, что определенную роль в нем может играть экстрафолликулярная активация В-лимфоцитов, а агрессивная воспалительная реакция может быть ответственна за опосредованное иммунной системой повреждение тканей [8, 9]. В процессе формирования ответа на SARS-CoV-2 активируются моноциты и натуральные киллеры, продуцирующие большое количество провоспалительных цитокинов, что приводит к «цитокиновому шторму» и дисрегуляции РААС [10–13].

Также известно, что тяжесть течения и смертность при новой коронавирусной инфекции коррелирует с тяжестью лимфопении, при которой снижается число как CD4+, так и CD8+ субпопуляций Т-лимфоцитов. Причина лимфопении до конца неизвестна, возможно, в определенной мере она связана с прямым повреждающим действием вируса на Т-лимфоциты, как при MERS-CoV, или влиянием воспаления на секвестрацию Т-лимфоцитов [14–17]. Если индукция Т-клеточного иммунитета является обязательной для формирования эффективного противовирусного иммунитета, то дисрегуляция Т-клеточного ответа может вносить определенный вклад в развитие гипериммунного воспаления [10].

По аналогии с ДМВС важную роль в развитии MIS-A может играть нарушение интерфероновой статуса с гиперпродукцией интерферона [18].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых выступают персистирующая лихорадка (96%), гипотензия и другие нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (60%), одышка (52%), диарея (52%). Наиболее часто поражаются система крови, сердечно-сосудистая система, ЖКТ. Тяжелое течение мультисистемного воспалительного синдрома отмечается примерно у 50% больных, летальность составляет около 7% [19].

Что касается лабораторных данных, то в большинстве описанных к настоящему времени случаев у пациентов отмечалось увеличение уровней Д-димера (91%) и лимфопения (86%). У большинства больных были повышены маркеры коагулопатии и/или воспаления (90%), такие как ИЛ-6,

ферритин, фибриноген, СРБ, натрийуретический пептид [19].

Vogel T.P. et al. (2021) предложили следующие диагностические критерии определенного случая мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых, ассоциированного с COVID-19:

- возраст от 21 года и старше;
- персистирующая лихорадка в течение 3 и более дней;
- ≥ 2 клинических признаков заболевания (поражение кожи и слизистых; поражение ЖКТ; шок, гипотензия; неврологические симптомы; миокардит и др.);
- наличие лабораторных маркеров воспаления и коагулопатии (СРБ, Д-димера, фибриногена, ИЛ-6 и др.);
- ≥ 2 признаков активности заболевания (повышение уровней NproBNP и/или тропонина; нейтрофилия, лимфопения и/или тромбоцитопения; изменения на ЭКГ и ЭхоКГ);
- подтвержденная связь с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [20].

У пациентов, которые не соответствуют критериям определенного случая MIS-A, следует

исключать другие заболевания, продолжая при этом наблюдение и лечение, особенно в случае подтвержденной связи с SARS-CoV-2, в том числе эпидемиологической. Также необходимо дифференцировать этот синдром от волнообразного течения острого периода COVID-19. В этом могут помочь повторные исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и серологические тесты на наличие антител. При этом нужно иметь в виду, что у ряда коморбидных больных образование антител может быть более поздним, и в течение длительного времени может наблюдаться положительный тест на РНК SARS-CoV-2.

ТЕРАПИЯ

В настоящее время нет каких-либо четких рекомендаций по лечению MIS-A, основанных на принципах доказательной медицины. Основные мероприятия включают использование системных ГКС и/или иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве терапии первой линии, ГИБП (ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6) – в качестве второй линии, а также антикоагулянтов и антиагрегантов [19].



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chau V.Q., Giustino G., Mahmood K. et al. Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2020; 13(10): e007485. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485>.
2. Morris S.B., Schwartz N.G., Patelet P. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(40): 1450–56. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>.
3. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol.* 2021; 93(3): 1320–42. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26610>.
4. Nazy I., Jevtic S.D., Moore J.C. et al. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(5): 1342–47. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15283>.
5. Brodard J., Kremer Hovinga J.A., Fontana P. et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(5): 1294–98. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15262>.
6. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(1): e241059. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-241059>.
7. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(4): 1064–70. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.15267>.
8. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W. et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020; 5(49): eabd7114. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abd7114>.
9. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(16): 2027–34. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
10. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020; 7(6): 998–1002. <https://dx.doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
11. Guo C., Li B., Ma H. et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 3924. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17834-w>.
12. Maucourant C., Filipovic I., Ponzetta A. et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol.* 2020; 5(50): eabd6832. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abd6832>.
13. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020; 9: e59177. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.59177>.
14. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020; 52(6): 910–41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
15. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Cashman K.S. et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv.* 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.04.29.20083717>.
16. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5): 2620–29. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI137244>.
17. Gruber C.N., Patel R.S., Trachtman R. et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell.* 2020; 183(4): 982–95.e14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034>.
18. Diorio C., Henrickson S.E., Vella L.A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020; 130(11): 5967–75. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI140970>.

19. Patel P., De Cuir J., Abrams J. et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults. A systematic review. *JAMA Network Open*. 2021; 4(9): e2126456. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.26456>.
20. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021; 39(22): 3037–49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.054>.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ LONG-COVID-ИНФЕКЦИИ

После перенесенной коронавирусной инфекции разнообразны остаточные клинические симптомы, функциональные и рентгенологические изменения имеют различную выраженность и динамику и могут сохраняться в течение неопределенно долгого времени. Исследованиями показано, что 45% выписанных из больницы пациентов требуют поддержки со стороны здравоохранения и социального обслуживания, а 4% — восстановления в условиях продолжающегося стационарного лечения.

Исследования предполагают, что одним из главных осложнений у пациентов с COVID-19 станет легочный фиброз [1, 2]. Повреждение легкого, связанное с SARS-CoV-2, может привести к ухудшению альвеолярного газообмена и уменьшению легочной функции вентиляции [3]. В связи с этим системы здравоохранения должны запланировать и организовать мероприятия по подострой и хронической медицинской реабилитации пациентов, восстанавливающихся после новой коронавирусной инфекции COVID-19. Учитывая тяжесть последствий инфекции у более чем 2% переболевших, необходимо предусмотреть необходимость проведения мероприятий по медицинской реабилитации в условиях ОРИТ [1].

Функциональные последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 связаны с непосредственным поражением вирусом органов и систем, последствиями «цитокинового шторма», применением различных терапевтических стратегий (противовирусная терапия, ГКС, ИВЛ, длительная мобилизация и др.); с индивидуальными особенностями реагирования организма пациента на терапевтические воздействия, индивидуальными особенностями восстановления клеток, тканей, функций, деятельности; со своевременностью и адекватностью проведения реабилитационных мероприятий. Данные различных исследований свидетельствуют о необходимости разработки протоколов восстановления пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, чтобы профилировать повторную госпитализацию и необходимость оказания постнеотложной помощи, развитие нарушений функций, значительно ограничивающих жизнедеятельность пациентов.

Комментарий: универсальной программы медицинской реабилитации для пациентов с новой коронавирусной инфекцией предложить нельзя, [4] в том числе потому, что не существует какого-либо конкретного симптома или группы симптомов/признаков, которые бы были специфичны только для COVID-19. Программа должна строиться на индивидуальном синдромно-патогенетическом подходе, реализующем

максимальное использование возможностей реабилитационных технологий в зависимости от имеющегося у пациента набора нарушений функций, ограничения жизнедеятельности, с учетом патогенеза заболевания и на основании сформулированных целей и задач медицинской реабилитации каждого конкретного пациента [4–6].

Рекомендовано направлять пациентов с COVID-19 для выполнения медицинской реабилитации в отделения медицинской реабилитации II и III этапов согласно территориальным приказам по маршрутизации пациентов в процессе оказания помощи по медицинской реабилитации на основании рекомендаций врачей первичного звена, данных диспансерного обследования и наблюдения за пациентом [7–9].

Основными факторами, определяющими потребность в медицинской реабилитации у пациентов с COVID-19 на II и III этапах реабилитации, являются [4]:

- преморбидная инвалидизация (до COVID-19);
- ухудшение состояния и декомпенсация ранее существующей патологии, которая происходит на фоне инфекции COVID-19 и госпитализации (гиподинамия, использование аппаратов ИВЛ, сенсорная и информационная депривация);
- нарушения функционирования, связанные непосредственно с действием COVID-19.

Мероприятия медицинской реабилитации пациентов с перенесенной коронавирусной пневмонией следует проводить командой специалистов по медицинской реабилитации (мультидисциплинарная реабилитационная команда, МДРК), состоящей из лечащего врача, врача физической и реабилитационной медицины (ФРМ), врача лечебной физкультуры (ЛФК), врача физиотерапии (ФЗТ), инструктора-методиста по ЛФК, медицинского психолога, палатной медсестры и других специалистов, которые прошли подготовку в рамках специальных программ дополнительного профессионального образования (ДПО). Такие программы направлены на восстановление дыхательной функции бронхолегочной системы на оптимальном для пациента уровне, максимальную активизацию диафрагмального дыхания, улучшение бронхиальной проходимости, мукоцилиарного клиренса и альвеолярной вентиляции, нормализацию вентиляционно-перфузионных отношений, нормализацию и регуляцию иммунологического статуса, восстановление толерантности к нагрузкам, психоэмоциональной стабильности, повседневной активности и участия [10–14]. Для достижения цели МДРК потребуются объединить усилия и совместно ско-

ординировать свои действия. Постановка цели, ориентированной на восстановление конкретной активности повседневной жизни, при которой пациент контролирует симптомы своего заболевания, является основой реабилитации [4–6].

Проведение реабилитационных процедур обязательно должно включать тщательный контроль за состоянием пациента и наличием у него противопоказаний, особенно со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем [15].

Стоп-сигналами для проведения мероприятий по медицинской реабилитации на этапе лечения пациента с коронавирусной пневмонией в условиях круглосуточного отделения медицинской реабилитации являются температура выше 38 °С, усиление одышки, повышение ЧСС более 50% от исходной величины или снижение ЧСС при нагрузке; SpO₂ <90% или снижение этого показателя на 4 пункта во время выполнения реабилитационных мероприятий; ЧДД >25/мин, чувство стеснения в груди, головокружение, головная боль, помутнение сознания, потливость, чувство нехватки воздуха [16].

К методам контроля эффективности медицинской реабилитации относятся:

- оценка SpO₂ в покое и при физической нагрузке;
- оценка переносимости физической нагрузки по шкале Борга;
- оценка выраженности одышки по шкале MRC (одышка);
- оценка силы мышц по шкале MRC (мышцы);
- оценка интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS);
- оценка функциональных нарушений, трудностей в выполнении повседневных задач и степени необходимых усилий по шкалам BDI (исходный индекс одышки) и TDI (динамический индекс одышки);
- оценка качества жизни по результатам Европейского опросника качества жизни EQ-5.

II этап медицинской реабилитации рекомендовано организовывать преимущественно в отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации, в зависимости от нарушений функции, приводящих к более значительным ограничениям жизнедеятельности.

Комментарий: учитывая эпидемиологию и динамику развития заражений коронавирусом, а также статистику России по вылеченным пациентам и показания для выписки пациента с коронавирусной пневмонией из специализированного отделения [17], в каждом субъекте нашей страны для реализации мероприятий по восстановлению функций и активности пациентов, а также в целях предотвращения вторичного инфицирования или распространения новой коронавирусной инфекции необходимо развер-

нуть не менее 2100 коек II этапа или из расчета 1 койка на 70 000 населения.

При этом не менее 70% коек должны предусматривать возможность изоляции пациентов, поступивших на II этап медицинской реабилитации, в случае сохраняющейся положительной реакции на COVID-19 при выписке пациента из специализированного стационара, а также пациентов, чьи отрицательные результаты лабораторных тестов не получены, несмотря на отсутствие клинической картины COVID-19.

Предпочтительно, чтобы такие отделения находились в структуре стационара, оказывающего помощь пациентам COVID-19.

Медицинскую помощь по медицинской реабилитации в специализированном отделении для пациентов с соматическими заболеваниями (нарушениями структур, функций, активности и участия вследствие новой коронавирусной инфекции COVID-19) рекомендовано оказывать как непосредственно в отделении медицинской реабилитации, так и дистанционно с использованием телемедицинских технологий, аудио- и видеоматериалов. Для этого необходимо привлекать специалистов по IT-технологиям медицинской организации.

Рекомендуется использовать следующие критерии госпитализации в отделение медицинской реабилитации II этапа для пациентов с COVID-19:

- наличие реабилитационного потенциала (по оценке реабилитационной команды пациент может быть безопасно отлучен от ИВЛ, стабилен по витальным показателям);
 - >7 дней с момента постановки диагноза COVID-19;
 - не менее 72 ч без лихорадки и жаропонижающих средств;
 - стабильные показатели интервала RR на ЭКГ и SpO₂;
 - отсутствие отрицательной динамики, подтвержденной инструментальными методами исследования (по данным КТ (рентгена) или УЗИ легких);
 - оценка по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 4–5 баллов (*подробнее – см. раздел «Приложения: алгоритмы принятия решений на разных этапах оказания медицинской помощи и маршрутизация пациентов»*);
 - оценка по ШРМ 2–3 балла у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и подходящих по критериям для III этапа, но не имеющих возможности посещать поликлинику, в том числе по социальным и эпидемическим причинам.
- III этап медицинской реабилитации рекомендовано организовывать в специализированных отделениях дневного стационара, амбулаторных отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями медицинских организаций в соответствии с Порядком организации медицинской реабилита-

ции [18], а также на дому с использованием телемедицинских технологий по направлению врачебной комиссии медицинской организации, оказавшей помощь пациенту на I или II этапе, или врачебной комиссии поликлиники, осуществляющей мероприятия по вторичной профилактике.

Комментарий: специалисты МДРК (врач-терапевт, врач ФРМ, врач по ЛФК, инструктор-методист по ЛФК или инструктор ЛФК, врач ФЗТ, медсестры по физиотерапии и массажу, медицинский психолог) оказывают помощь пациентам с учетом результатов лабораторной диагностики (ПЦР) в изолированных, хорошо проветриваемых помещениях, с применением средств индивидуальной защиты (СИЗ) лично, а также дистанционно, с использованием телемедицинских технологий. Минимально необходимое количество специалистов реабилитационной команды для организации медицинской реабилитации на III этапе с учетом одновременной дистанционной работы с пациентами на дому – не менее одной МДРК на 15 пациентов. Все специалисты МДРК должны пройти специальную подготовку в рамках программ ДПО по организации и технологиям индивидуальной реабилитации пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Принимая во внимание распространенность коронавирусной инфекции, длительное выделение РНК вируса и выраженное снижение функций организма, значительно ограничивающее активность и участие пациента с COVID-19, рекомендуется, насколько это возможно, проводить мероприятия по медицинской реабилитации III этапа дистанционно, с использованием телемедицинских и информационных технологий [19, 20]. Следует ограничить число процедур, для которых необходимо посещение пациентом поликлиник или стационара дневного пребывания. Рекомендуется использовать телереабилитацию как одну из основных форм проведения мероприятий по медицинской реабилитации пациентов с целью улучшения их функциональных возможностей и здоровья на всех этапах, от острой фазы COVID-19 до домашнего наблюдения, чтобы обеспечить непрерывность реабилитационного процесса [21–24].

Рекомендовано структурировать программу реабилитационных мероприятий пациентов в домашних условиях с приоритетным акцентом на восстановление показателей дыхательной системы, толерантности к физическим нагрузкам в режиме нарастающей нагрузки с клиническим контролем состояния [25, 26].

На III этап медицинской реабилитации рекомендовано направлять следующих пациентов с COVID-19:

- имеющих реабилитационный потенциал;
- имеющих оценку по ШРМ 2–3 балла;
- нуждающихся в реабилитации и подходящих по критериям для III этапа и имеющих возможность

безопасно получать дистанционную реабилитацию.

Пациенты, страдающие нарушением функций вследствие заболеваний ЦНС, опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы в сочетании с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, должны получать медицинскую реабилитацию в соответствии с более выраженными нарушениями функционирования по решению врачебной комиссии медицинской организации на основании мультидисциплинарной оценки.

Рекомендовано соблюдение всех противоэпидемических мер во время оказания помощи по медицинской реабилитации пациентам на II и III этапах [27], осуществление необходимых мероприятий и использование для персонала и пациентов СИЗ в соответствии с действующими нормативными документами [17]. Для обработки помещений и палат с целью улучшения качества воздуха рекомендуется применение ультрафиолетового облучения (УФО) [17].

Рекомендуется внести коррективы в региональные системы организации реабилитационной помощи для адаптации к появлению потока пациентов, перенесших COVID-19, чтобы обеспечить им доступность медицинской реабилитации и персонализированный маршрут на ее этапы в зависимости от тяжести состояния.

Рекомендуется осуществлять направление пациентов в медицинские организации посредством предварительного дистанционного консультирования для определения этапа осуществления медицинской реабилитации [27].

Для обеспечения реализации индивидуальной программы реабилитации (ИПМР) в соответствии с ограничением жизнедеятельности следует использовать ШРМ [7, 9].

Исследования также показывают, что в течение длительного периода после дебюта новой коронавирусной инфекции, в том числе в период проведения реабилитационных мероприятий, у пациента могут развиваться тромбоэмболические осложнения (включая легочную эмболию, ишемические нарушения кровоснабжения миокарда, сердечную недостаточность и инсульт), воспалительные (миокардит, миозит и менингит), неврологические осложнения, такие как синдром Гийена–Барре, полиневропатия, дисфагия, афазия, anosmia, авгезия, энцефалит, паралич третьего и седьмого черепных нервов и др. [28, 29]. В этом случае пациенту необходимо оказывать медицинскую помощь в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями. Риск регоспитализации в специализированные отделения выше у мужчин и пациентов с коморбидными заболеваниями.

Для достижения наилучшего результата рекомендуется организовать выполнение ИПМР пациентами с новой коронавирусной инфекцией

на III этапе медицинской реабилитации 3 раза в неделю: дважды под наблюдением специалистов, один раз — без наблюдения.

В ИПМР следует включать как минимум 12 занятий под наблюдением специалистов. Рекомендованная длительность программ реабилитации — от 6 до 12 нед.

Всем пациентам, завершившим ИПМР после пневмонии вследствие COVID-19, следует рекомендовать продолжать занятия самостоятельно.

Повторный курс реабилитации следует проводить для пациентов, которые прошли курс реабилитации более 1 года назад [30].

Допуск к возобновлению физических тренировок, занятий фитнесом всем пациентам необходимо получать у врача-терапевта поликлиники или у врача спортивной медицины в соответствии с положениями Приказа Минздрава России от 23.10.2020 № 1144н.

Для оценки спектра нарушений функций и ограничения жизнедеятельности, развившихся вследствие новой коронавирусной инфекции, необходимо провести разностороннее обследование пациентов. Стандартизованное обследование пациентов, перенесших инфекцию на всех этапах медицинской реабилитации, должно включать (но не ограничиваться ими) следующие методы [28, 29].

1. Оценка дыхательной функции: спирография, бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких (DL_{CO}), оценка уровня SpO_2 крови методом пульсоксиметрии, тесты на оценку переносимости гипоксии в нагрузке (Генчи, Штанге, упрощенный звуковой тест с произнесением цифр на спокойном продолжительном выдохе (чем больше счет, тем лучше показатель, но не менее 30), Серкина и Розенталя), выраженность одышки по шкале MRS.

2. Оценка функции миокарда (суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ).

3. Оценка свертывающей функции крови, системного воспаления и функции печени (тромбоциты, эритроциты, цветной показатель, СОЭ, Д-димер, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), АЛТ, АСТ), уровней калия и натрия крови, трансаминаз, общего белка, альбумина (при наличии возможности), СРБ, креатинина с подсчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

4. Общий анализ мочи и оценка суточной потери белка по показаниям.

5. Оценка толерантности к нагрузке. Для оценки переносимости физической нагрузки рекомендуется последовательно применять тест с 6-минутной ходьбой, кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) с газовым анализом на беговой дорожке или велоэргометре с использованием RAMP — протокола со ступенчато нарастающей

нагрузкой от 10 до 30 ватт/мин с предварительным расчетом прироста мощности с учетом возраста, роста, веса и пола тестируемого, сопутствующих заболеваний и противопоказаний.

Комментарии: тесты с дозированной физической нагрузкой или тесты на сердечно-легочную физическую нагрузку (СЛФН) считаются «золотым стандартом» в процессе респираторной реабилитации, поскольку они позволяют одновременно оценивать объективные (сердечно-легочные реакции, объем легких, сатурацию кислорода, АД, ЧСС и т.д.) и субъективные переменные (интенсивность одышки, ощущение дискомфорта в ногах).

К основным диагностическим показателям относятся пиковое потребление кислорода ($VO_2 peak$) и пиковая продукция углекислого газа ($VCO_2 peak$), частота респираторного обмена ($RER = VCO_2/VO_2$), дыхательный объем (VT), минутная вентиляция (VE), частота сердечных сокращений (HR), кислородный пульс (VO_2/HR), дыхательные эквиваленты кислорода и углекислого газа (EQO_2 и $EQCO_2$), аэробно-анаэробные пороги (дыхательные и лактатные), хронотропно-метаболический индекс (СМІ), SpO_2 , вентиляционно-перфузионное отношение (VD/VT) и др.

Проведение СРЕТ (cardiopulmonary exercise test) показано пациентам с ограниченной переносимостью физической нагрузки, когда причины такого ограничения не были достаточно выяснены после тщательного исследования дыхательной системы или центральной гемодинамики в покое. Причинами ограничения переносимости физической нагрузки и одышки могут быть ишемия миокарда, периферические сосудистые заболевания, бронхиальная астма, ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких, ожирение, малоподвижный образ жизни, психогенная одышка, заболевания опорно-двигательного аппарата.

6. Оценка силы мышц (шкала комитета медицинских исследований MRS, мануальный мышечный тест, изокинетический мышечный тест и измерение диапазона движений суставов).

7. Оценка баланса (шкала Берга).

8. Оценка дисфагии (трехлотковый тест с продуктами разной густоты).

9. Оценка когнитивных способностей (MMSI, МОСА).

10. Оценка депрессии (шкала Бека, Гамильтона).

11. Оценка мобильности (индекс мобильности Ривермид).

12. Уровень повседневной активности (шкала Бартель, ШРМ).

13. Рекомендуется оценивать психоэмоциональный статус (тест САН, тест Спилберга).

Комментарий: основой реабилитации на II и III ее этапах должна быть концепция контроля (управления) симптомов заболевания и своего состояния самим пациентом. Пациента следует обучить пониманию своего состояния, уметь отличить симпто-

мы одышки, связанные с тревогой, от симптомов, обусловленных снижением сатурации кислорода в крови. Пациент должен научиться регулировать физическую нагрузку, уровень активности повседневной жизни и свое эмоциональное состояние.

При необходимости пациент должен быть проконсультирован профильными специалистами (неврологом, кардиологом, пульмонологом, ревматологом) [28].

Для формулировки реабилитационного диагноза и обоснованного формирования ИПМР должна применяться Международная классификация функционирования (МКФ) [17]. Следует использовать следующие домены МКФ: 260 – проприоцептивная функция; b280 – ощущение боли; b440 – функция дыхания; b445 – функция дыхательных мышц; b450 – дополнительные дыхательные функции; b455 – функция толерантности к физической нагрузке; b710 – функции подвижности сустава; b730 – функции мышечной силы; b740 – функции мышечной выносливости; b760 – контроль произвольных двигательных функций s410; d4103 – изменение позы тела при положении сидя; d4100 – изменение позы тела при положении лежа; d415 – поддержание положения тела; d420 – перемещение тела; d450 – ходьба; d4600 – передвижение в пределах жилища.

Результаты обследования должны быть использованы для формулирования реабилитационного диагноза, цели реабилитации, планирования ИПМР и оценки безопасности планируемых реабилитационных мероприятий.

При построении программы реабилитации следует учитывать противопоказания к отдельным технологиям, их возможное взаимодействие, а также избегать полипрагмазии [15, 31, 32].

Оперативным методом контроля эффективности и безопасности реабилитационных процедур служит показатель SpO_2 , который оценивается до начала, в процессе и после завершения каждого занятия. После занятий уровень SpO_2 может снижаться, но не более чем на 4% от исходного значения, и возвращаться к исходной величине в течение 5 мин. В период занятий желательно поддерживать уровень SpO_2 выше 93% (лучше не ниже 95%), а при сопутствующих хронических заболеваниях легких – в диапазоне 90–92% [33, 34]. При снижении SpO_2 менее 90% (у больных с ХОБЛ и другими хроническими заболеваниями легких менее 88%) следует выполнять дыхательные и физические упражнения в условиях оксигенотерапии или респираторной поддержки. Чем выше уровень SpO_2 в конце занятия, тем они эффективнее.

Переносимость физической тренировки оценивается по модифицированной шкале Борга (10-балльная шкала, Borg CR10, Category Ratio scale) или оригинальной шкале Борга (20-балльная шкала, Borg RPE, Ratings of Perceived Exertion).

При реабилитации в домашних условиях (на III этапе) больным рекомендуется вести дневник самоконтроля с регистрацией ЧСС, АД, SpO_2 , глюкозы крови (при наличии СД посредством глюкометра).

Некоторые лекарства (противовирусные препараты), применяемые для лечения COVID-19, вызывают удлинение интервала QT, нарушение проводимости и развитие желудочковой тахикардии по типу пируэт. В группах больных с сопутствующими ССЗ любого возраста, у мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет без ССЗ важно осуществлять мониторинг ЭКГ как в покое, так и в период физической тренировки (проводиться дистанционный контроль ЭКГ) для исключения развития ишемии миокарда, нарушения ритма сердца и контроля кардиотоксичности (оценка интервала QT (QTc)) [35].

ИПМР должна учитывать все меры первичной и вторичной индивидуальной профилактики тромбозов и тромбоемболий, регресса клинической симптоматики пневмонии, проявлений нарушения функций сердца, головного мозга, почек и др.

На II и III этапах медицинской реабилитации необходимо оценивать способность пациентов к безопасному самостоятельному передвижению. У пациентов может быть высокий риск падений, связанный с низкой толерантностью к физической нагрузке, общей слабостью и астенией, снижением силы из-за нейропатии или миопатии, страха падения, нарушения координации и атаксии. Скрининг падения проводится с использованием шкалы оценки риска падений Морзе или шкалы Хендрика.

По результатам исследования в ИПМР включаются стандартизированные мероприятия по профилактике риска падения пациента.

В отделении медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 реабилитационные мероприятия должны быть направлены на продолжение улучшения вентиляции легких, газообмена, дренажной функции бронхов, улучшение крово- и лимфообращения в пораженной доле/долях легкого, ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани при воспалительных и иных процессах в ней, профилактику возникновения ателектазов, спаечного процесса, повышение эластичности легочной ткани, восстановление адекватного метаболизма организма в соответствии с уровнем ежедневной активности, повышение общей выносливости пациентов, коррекцию мышечной слабости, преодоление стресса, беспокойства, депрессии, нормализацию сна, а также на продолжение мероприятий вторичной профилактики.

Все реабилитационные методы представлены следующими функционально ориентированными группами мероприятий, сочетание которых формирует индивидуальную персонифицированную про-

грамму медицинской реабилитации: респираторная реабилитация, кардиореабилитация, мышечно-скелетная реабилитация, нейрокогнитивная реабилитация, психологическая реабилитация, метаболическая реабилитация, образовательные мероприятия.

Специалисты МДРК подбирают для пациента, пережившего критическую фазу болезни, адекватную дыхательную и физическую нагрузку, составляют план его мобилизации и социализации. Это способствует возвращению пациенту уровня преморидной социальной активности, возможность его возвращения к профессиональной деятельности.

РЕСПИРАТОРНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Наиболее перспективными для респираторной реабилитации являются первые 2 мес после острого периода коронавирусной инфекции – период «терапевтического окна» [36].

Все пациенты с осложнениями SARS-CoV-2 почти всегда характеризуются дыхательными проблемами различной степени, поэтому сердечно-легочный протокол восстановления должен быть включен в программы медицинской реабилитации всех пациентов, перенесших инфекцию [37, 38].

Показания, противопоказания и порядок назна-

чения процедур респираторной реабилитации подробно изложены в клинических и методических рекомендациях РНМОТ [15, 32].

Традиционно респираторная реабилитация включает различные терапевтические положения (фасилитирующие дыхание, дренажные положения); дыхательные упражнения (статические, динамические, локализованные, звуковые, дренажные, специальные (Бутейко, Стрельниковой) и др.); дыхание с помощью специальных аппаратов, изменяющих поток воздуха на вдохе или на выдохе; кислородотерапию; гипокситерапию; массаж (классический, сегментарный, рефлексотерапевтический); физиотерапевтические процедуры, в том числе с использованием медикаментов; рефлексотерапевтические воздействия; использование климатических факторов. Однако многие из них еще не получили подтверждения эффективности и безопасности в условиях борьбы с SARS-CoV-2 в многоцентровых наблюдательных исследованиях.

Задачи и методы медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на III этапе отражены в *таблице 1*.

С помощью КТ и УЗИ определяется локализация патологического очага и степень распространенности поражения легких. В зависимости от

124

Таблица 1. Задачи и методы медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на III этапе (отделение медицинской реабилитации дневного стационара/амбулаторное отделение медицинской реабилитации)

Задачи	Методы коррекции	Специалист мультидисциплинарной реабилитационной команды
Продолжение улучшения вентиляции легких, газообмена	Кислородотерапия (по показаниям). Активные и пассивные дыхательные техники (обучение правильному дыхательному паттерну, контролируемое глубокое дыхание, тренировка инспираторных мышц, дыхание через сомкнутые губы, дыхание в положениях, облегчающих аэрацию определенных долей легких). Дренажные и лечебные положения. Массаж грудной клетки. Применение устройств для осцилляторной вибрации. Применение индивидуальных ингаляторов. Электростимуляция диафрагмы. Нормоксическая баротерапия	Врач физической и реабилитационной медицины (врач лечебной физкультуры), инструктор-методист по лечебной физкультуре (ЛФК), медсестра по физиотерапии, сотрудники отделения гипербарической оксигенации (ГБО)
Улучшение дренажной функции бронхов	Активные дыхательные техники (дыхание через сомкнутые губы, прерывистое дыхание, хаффинг, тренировка экспираторных мышц, изменение скорости дыхания, дренажное дыхание, звуковая гимнастика), в том числе с постоянным или прерывистым давлением на выдохе. Тренажеры, инициирующие вдох; терапия с положительным сопротивлением (давлением) на выдохе (PEP-терапия, Positive Expiratory Pressure). Основные устройства для откашливания – флаттер, акапелла (не тренируют экспираторные мышцы), дыхательные тренажеры для тренировки экспираторных мышц. Дренажные и лечебные положения. Вибрационно-перкусионная терапия. Ингаляции муколитика. Использование индивидуального компрессорного ингалятора. СМТ-терапия. Ультразвуковая терапия. Галотерапия	Врач физической и реабилитационной медицины (ФРМ), инструктор-методист по ЛФК, медсестра по физиотерапии

(Продолжение таблицы на следующей странице)

(Начало таблицы на предыдущей странице)

Профилактика возникновения ателектазов, спаечного процесса	Мотивирующие вдох спирометры. Активные дыхательные техники. Мануальная мобилизация грудной клетки. Аэроионотерапия. Электрофорез. Ультразвуковая терапия. Индуктотермия	Врач ФРМ, инструктор-методист по ЛФК, медсестра по физиотерапии
Улучшение крово- и лимфообращения в пораженной доле/ях легкого, ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани при воспалительных и иных процессах в ней	Активные дыхательные техники. Мануальная мобилизация грудной клетки. Нормоксическая баротерапия. Инфракрасное лазерное излучение. Озонотерапия. Аэроионотерапия. Электромагнитное поле сверхвысокой частоты. Низкочастотная магнитотерапия. Индуктотермия	Врач ФРМ, инструктор-методист по ЛФК, медсестра по физиотерапии, сотрудники отделения ГБО
Увеличение подвижности грудной клетки	Упражнения на растяжение (гибкость). Активные динамические упражнения для плечевого пояса и верхних конечностей	Врач ФРМ, инструктор-методист по ЛФК
Повышение общей физической выносливости пациентов	Аэробные циклические нагрузки. Интервальная тренировка	Врач ФРМ, инструктор-методист по ЛФК
Коррекция мышечной слабости	Мобилизация. Силовые тренировки для мышц туловища, верхних и нижних конечностей. Электронейростимуляция. Электромиостимуляция. Функциональная электростимуляция мышц	Врач ФРМ, инструктор-методист по ЛФК
Коррекция боли	Высокочастотная импульсная магнитотерапия	Врач ФРМ, врач физиотерапии, медсестра по физиотерапии
Преодоление стресса, беспокойства или депрессии	Психологическая/нейропсихологическая коррекция	Психолог/нейропсихолог
Способность передвигаться самостоятельно – увеличение мобильности	Режим дня. Мобилизация. Тренировка ходьбы по разным поверхностям. Эргореабилитация	Врач ФРМ (врач ЛФК), инструктор-методист по ЛФК, психолог

этих данных подбирается комплекс дыхательных упражнений, состоящих из специальных дыхательных упражнений, которые направлены на улучшение крово- и лимфообращения в пораженной доле легкого, улучшение дренажной функции пораженного легкого, ускорение процессов рассасывания воспалительных очагов в легочной ткани, а также на улучшение вентиляции здорового легкого. Зная место локализации очага, можно придать определенное положение грудной клетке для более продуктивного выполнения упражнений.

Лечебную гимнастику при COVID-19 в случае преимущественного поражения легких обычно начинают в исходном положении лежа на спине с упражнений для мелких и средних мышечных групп (пальцев, кистей, стоп) в сочетании со статическими и динамическими дыхательными упражнениями. В последующем исходное поло-

жение подбирается с учетом функционального состояния пациента.

Упражнения выполняются в медленном темпе с постепенным увеличением глубины вдоха и выдоха, при этом не используют упражнения с форсированным и напряженным вдохом или выдохом, стараются избегать задержки как на вдохе, так и на выдохе. Во время процедуры пациенту предлагается откашляться в салфетку, которую после процедуры утилизируют. При возникновении боли, головокружения или иной негативной реакции у пациента делается пауза до устранения этих явлений.

Любая процедура лечебной гимнастики должна состоять из вводной, основной и заключительной частей. Соотношение специальных дыхательных упражнений и упражнений для тренировки мышц конечностей 1:1. В последующем оно может меняться на 1:2, 1:3, 1:4.

Переносимость комплекса физической тренировки оценивается по модифицированной или оригинальной шкале Борга, а выраженность одышки — по шкале MRS. Необходимо строго контролировать безопасность занятий/тренировок с обязательным контролем SpO₂, ЧДД, АД, ЧСС. При реабилитации в домашних условиях пациентам рекомендуется вести дневник самоконтроля с регистрацией ЧСС, АД, уровня SpO₂, глюкозы крови (при наличии СД посредством глюкометра).

Комплексы лечебной дыхательной гимнастики III этапа не следует проводить при оценке по модифицированной шкале Борга в 4 и более баллов.

С целью улучшения аэрации легких, эластичности легочной ткани и бронхов рекомендуется использование статического, динамического дыхания, элементов контролируемого полного дыхания йогов (пранайама), цигун-терапии в сочетании с упражнениями на растяжение основных и вспомогательных дыхательных мышц [39].

В комплекс реабилитационных мероприятий рекомендуется включать мобилизацию грудной клетки и ребер методами мануальной терапии, остеопатии, миофасциальный релиз дыхательных мышц, коррекцию мышечных триггеров дыхательной мускулатуры [40].

Комментарии: в качестве метода воздействия на диафрагму применяются техники мягкого миофасциального релиза. Миофасциальные техники рекомендуется выполнять с мягким давлением и продолжительно, пальпируя фасциальное ограничение, а затем оказывая давление непосредственно на кожу в направлении ограничения, пока не будет достигнут тканевой барьер, с целью восстановления оптимальной длины диафрагмы [41].

Для усиления отхождения мокроты, улучшения функциональных и объемных показателей легких и газообмена рекомендуется применять аппаратную вибрационно-перкуSSIONную терапию Nicoloni A. et al. и Gloeck R. et al. [44, 45].

Для улучшения вентиляции и отхождения мокроты рекомендуется применение ингаляции муколитика с использованием индивидуального компрессорного ингалятора, дренажных положений и дренажных дыхательных упражнений с удлиненным форсированным выдохом в зависимости от тяжести состояния пациента и локализации процесса. Оправдано применение оPEP-терапии и интрапульмональной перкуSSIONной вентиляции легких (ИПВЛ) [15, 31, 32].

Пациентам рекомендуется проводить дыхательные упражнения с постоянным или прерывистым положительным давлением на выдохе [44], в том числе с использованием PEP- и оPEP-тренажеров. При сохранении дыхательной недостаточности по показаниям необходимо применять CPAP- или BiPAP-терапию [45].

Мотивирующие вдох спирометры (MBC) «поточного типа» (CliniFlo, Portex, Tri-Flo) уместно назначать пациентам с ослабленным дыхательным драйвом и склонным к редкой ЧДД (рестриктивный тип дыхательной недостаточности с нормокапническим рисунком дыхания). MBC «объемного типа» (Coach, Voldyne) эффективен у пациентов с обструктивными нарушениями вентиляции, когда требуется контроль за дыхательным объемом, дыхательной частотой, минутным объемом дыхания [32].

Пациентам, получающим долговременную неинвазивную вентиляцию легких по месту жительства в связи с хронической дыхательной недостаточностью, должна быть предоставлена возможность дополнительной кислородной поддержки во время занятий ЛФК, если это приемлемо для пациента.

Не следует проводить долговременную неинвазивную вентиляцию по месту жительства с единственной целью улучшения результатов во время легочной реабилитации [53].

Рекомендуется проведение нормоксической баротерапии с целью насыщения тканей кислородом, увеличения органного кровотока, улучшения тканевого дыхания и уменьшения альвеолярной гипоксии с учетом противопоказаний к методу [46].

Комментарии: гипербарическая оксигенация (ГБО) способствует снижению выработки и высвобождения провоспалительных цитокинов нейтрофилами и моноцитами, увеличивает синтез коллагена, уменьшает выработку ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α [48]. Гипербарический кислород приводит к увеличению оксигенации легких. Ранняя дополнительная ГБО может остановить ухудшение состояния пациента, когда кислородное дыхание в масках не способно предотвратить снижение SpO₂ [48, 61].

Для улучшения бронхиального клиренса, увлажнения слизистой оболочки бронхов рекомендовано применение индивидуально дозированной аэроионотерапии.

С целью улучшения микроциркуляции легочной ткани, противовоспалительного действия, восстановления ткани легкого рекомендуется применение на область локтевых сгибов (кубитальных вен), в области середины грудины, зон Кренига, межлопаточной области паравертебрально и на зону проекции воспалительного очага инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 0,89–1,2 мкм (непрерывное мощностью 40–60 мВт и импульсное мощностью 3–5 Вт), частотой 50–80 Гц, по 1–2 мин на одну зону, продолжительностью процедуры 10–12 мин, ежедневно, курсом в 8–10 процедур [49–51].

Комментарий: инфракрасное лазерное излучение назначают с 15-го дня от начала этиотропной терапии на область кубитальных вен, с 25-го дня — на проекцию зон Кренига при состоянии средней и легкой степени тяжести пациента в отсутствие

противопоказаний и осложнений. Инфракрасное лазерное излучение проникает в ткани на глубину до 5–6 см, улучшает микроциркуляцию, уменьшает сосудистую проницаемость, подавляет патогенную микрофлору. Лазерный излучатель устанавливают на область проекции патологического очага. Кроме зоны очага поражения, во время процедуры облучению подвергают 2–3 поля (экспозиция по 4 мин на каждое): 1-е поле – область проекции инфильтрата в межреберном промежутке; 2–7-е поля – паравerteбральные зоны (3 слева и 3 справа) на уровне ThIV–ThVIII; 8–9-е поля – область надплечий (поля Кренига), зоны воздействия чередуют. На курс назначается 10–15 ежедневных воздействий [52].

Для увлажнения слизистой оболочки бронхов, улучшения мукоцилиарного клиренса рекомендовано проведение аэрозольтерапии (ингаляционной терапии с физиологическим раствором, 2% раствором натрия гидрокарбоната и другими лекарственными средствами, в зависимости от симптомов) [48]. С целью вируцидного, иммунокорригирующего, противовоспалительного действия [53, 54] показана аэроионотерапия или озонотерапия в виде ингаляции (питья). Также для достижения противовоспалительного действия рекомендовано воздействие ЭМП СВЧ – электромагнитного поля сверхвысокой частоты (ДМВ, СМВ); для противовоспалительного, противоотечного, репаративно-регенеративного действия, улучшения микроциркуляции, ускорения сроков рассасывания инфильтративных изменений [59, 60] – низкочастотной магнитотерапии; противоболевого действия – высокочастотной импульсной магнитотерапии; спазмолитического действия, уменьшения бронхиальной обструкции, активации дренажной функции, стимуляции кашлевых рецепторов, расположенных в области бифуркации трахеи, поперечнополосатых, гладких и дыхательных мышц, улучшения эвакуации мокроты – СМТ-терапии (лечение синусоидальными модулированными токами); противовоспалительного, десенсибилизирующего, спазмолитического, дефибрирующего действия, воздействия на гладкую мускулатуру бронхов, способствуя отхождению мокроты – ультразвуковой терапии; противовоспалительного, бронходрирующего, десенсибилизирующего, иммунокорректирующего действия, противомикробного действия [57] – галотерапии.

КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ

COVID-19 связан с такими осложнениями, как аритмии и повреждения миокарда [58–60]. Развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы имеет под собой многофакторную основу. Это и воздействие вируса, и гипоксия, и нарушение регуляции АПФ2-рецепторов, и гипотония, и токсичность противовирусной терапии

[59, 60]. Наиболее серьезные последствия наблюдались при тяжелом течении инфекции, которое требовало вентиляционной поддержки. Более высокие риски развития кардиоваскулярных осложнений и смертности были идентифицированы у пациентов мужского пола, преклонного возраста, имеющих другие сопутствующие заболевания включая гипертензию, СД, цереброваскулярные болезни [60].

Исследование нарушения функции сердечно-сосудистой системы должно проводиться всем пациентам независимо от тяжести течения инфекции [37] и включать ЭКГ, суточный мониторинг ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочное тестирование.

Программы кардиологической реабилитации для пациентов, перенесших COVID-19, должны быть составлены с учетом индивидуальных особенностей их сердечных осложнений и выявленных функциональных нарушений [37].

Всем пациентам с COVID-19 при выявлении нарушений толерантности к нагрузкам необходимо проводить специальную тренировку для ее восстановления. Аэробные циклические тренировки, направленные на восстановление выносливости, назначаются на основании проведенного на II этапе либо в условиях дневного стационара или поликлиники нагрузочного тестирования. Инструмент для проведения нагрузочного тестирования выбирается в зависимости от функциональных возможностей пациента.

Комментарии: согласно критериям стратификации риска реабилитации пациентов с ССЗ Американской ассоциации сердечно-сосудистой и легочной реабилитации (American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation), пациенты со стабильным течением ССЗ и низким риском осложнений могут начинать реабилитацию с тренировок, сопровождающихся непрерывным мониторингом ЭКГ. Дальше производится переход на прерывистый контроль ЭКГ, а затем на неконтролируемые тренировки после 6–12 сеансов или раньше, если МДРК сочтет это целесообразным [63].

Пациенты с установленным ССЗ и умеренным или высоким риском сердечных осложнений должны начинать с непрерывного мониторинга ЭКГ во время тренировок с постепенным переходом на прерывистый контроль ЭКГ или неконтролируемые тренировки после 12 сеансов или по мере необходимости, которая определяется МДРК. При решении вопроса об уменьшении или отказе от ЭКГ-контроля тренировок пациент должен понимать свой уровень физической активности, который является для него безопасным [63].

Для восстановления толерантности к физической нагрузке важно использовать циклические динамические физические упражнения, проводимые в аэробной зоне энергообеспечения в интервале интенсивности от низкой до умеренной. Умеренная физическая

активность способствует снижению смертности, повышению иммунитета, адекватного ответа на вакцинацию. Чрезмерная физическая активность и гипокинезия блокируют активность иммунокомпетентных клеток [64]. Пациенты с COVID-19, имеющие тяжелую ангину, боли в теле, одышку, общую усталость, боль в груди, кашель или лихорадку, должны избегать выполнения нагрузки мощностью более 3 METs в течение периода до 2–3 нед после исчезновения указанных симптомов.

Можно рассмотреть возможность занятия аэробной нагрузкой в исходном положении сидя, например, NuStep, или упражнения на велотренажере в положении лежа или полуположа. Идеальная частота таких занятий для восстановления толерантности к физической нагрузке и физического качества выносливости составляет от 4 до 6 дней в неделю. Для прогрессивной тренировки предпочтительнее немного увеличивать нагрузку каждый день, чем постоянно использовать одну и ту же. Возрастание нагрузки должно быть обосновано адекватными физиологическими реакциями пациента на физические нагрузки [37].

Важно предупредить пациента об усложняющейся программе тренировок, чтобы он был согласен и готов на увеличение нагрузки. На II этапе реабилитации для усложнения программ тренировки толерантности к нагрузке можно использовать трени-

ровки со ступенькой (степпером), ходьбу по лестнице, дозированную ходьбу и велотренажеры.

При выполнении всех упражнений, связанных с ходьбой по лестнице, необходимо учитывать состояние коленных и тазобедренных суставов, а также массу тела пациента [37].

Программы тренировок на выносливость на III этапе медицинской реабилитации при COVID-19 отражены в таблице 2.

Высота ступени лестницы, рассчитанная для пациента с ИБС в соответствии с массой тела (кг) и функциональным классом заболевания, приведена в таблице 3.

Дозированная ходьба – предпочтительный и безопасный метод физической тренировки. При хорошей переносимости проводится постепенное увеличение ее продолжительности – каждые 3–5 дней, например, на 1 мин. Оптимальный темп дозированной ходьбы для каждого больного рассчитывается по формуле Д.М. Аронова [35]: $TX = 0,042 \times M + 0,15 \times ЧСС + 65,5$, где TX – искомый темп ходьбы (шагов в 1 мин); M – максимальная нагрузка при велоэргометрической пробе в кгм/мин (нагрузку в Вт умножаем на 6); ЧСС – частота сердечных сокращений на максимальной нагрузке при велоэргометрической пробе.

Максимально допустимый темп тренировочной ходьбы для больного ориентировочно составит:

Таблица 2. Непрерывная и прерывистая программы тренировок на выносливость (аэробных циклических нагрузок) на III этапе медицинской реабилитации при COVID-19 (ходьба, степ-тренировка, велотренировка, тредмил-тренировка)

№ пп	Непрерывная нагрузка	Переменная нагрузка
Регулярность	3–4 дня в неделю	3–4 дня в неделю
Режим нагрузки	Постоянный	Режимы подходов: – 30 с нагрузки, 30 с отдыха; – 20 с нагрузки, 40 с отдыха
Интенсивность	Исходно начать с 60–70% от пороговой мощности последней ступени нагрузки, которую выполнил пациент в течение 3 мин, или показателя частоты сердечных сокращений (ЧСС) на ее максимуме при выполнении велоэргометрической пробы (ВЭМ)	Исходно начать с 80–100% от пороговой мощности последней ступени нагрузки, которую выполнил пациент в течение 3 мин, или показателя ЧСС на ее максимуме при выполнении ВЭМ
Длительность	Исходно начать с 10–15 мин на время первых 3–4 подходов	Исходно начать с 10–15 мин на время первых 3–4 подходов
Индивидуальное восприятие нагрузки	Попытаться достигнуть уровня в 4–6 баллов по 10-балльной шкале Борга	Попытаться достигнуть уровня в 4–6 баллов по 10-балльной шкале Борга
Увеличение нагрузки	Увеличить тренировочную нагрузку на 5–10% по мере переносимости	Увеличить тренировочную нагрузку на 5–10% по мере переносимости
	Позапно попытаться добиться увеличения до 80–90% от пороговой мощности последней ступени нагрузки, которую выполнил пациент в течение 3 мин, или показателя ЧСС на ее максимуме при выполнении ВЭМ	Позапно попытаться добиться увеличения на 150% от исходной максимальной пороговой мощности последней ступени нагрузки, которую выполнил пациент в течение 3 мин, или показателя ЧСС на ее максимуме при выполнении ВЭМ
	Позапно увеличить длительность тренировки до 30–40 мин	Позапно увеличить длительность тренировки до 45–60 мин (с учетом времени отдыха)

Таблица 3. Высота ступени лестницы, рассчитанная для пациента с ишемической болезнью сердца в соответствии с массой тела (кг) и функциональным классом заболевания (Д.М. Аронов, 1988)

Функциональный класс (ФК) больного	Вес, кг																
	60–63	64–65	66–67	68–69	70–71	72–73	74–75	76–77	78–79	80–83	84–87	88–89	90–91	92–93	94–95	96–97	98–101
Высота ступени лестницы, см																	
I ФК	28	19	18	18	17	24	23	22	22	21	20	19	19	18	18	18	17
II ФК	20	19	18	18	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	13	12	12
III ФК	8	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	5	5	5	5	5

+10 шагов в минуту к величине, вычисленной по формуле Аронова Д.М.

Велотренировки выполняются на велотренажере с темпом вращения педалей до 60 оборотов/мин, но при тяжелой или среднетяжелой формах заболевания темп на старте произвольный, с постепенным увеличением до 40 оборотов и далее, на более поздних этапах реабилитации — до 60 оборотов. У больных, перенесших COVID-19 в тяжелой или среднетяжелой формах, при сопутствующих ССЗ или поствирусной сердечной недостаточности и/или миокардите, а также у ослабленных больных велотренировки лучше начинать с нулевой мощности, а в дальнейшем рекомендовать больному самостоятельно выбирать режим всех параметров тренировки (мощности нагрузки, скорости педалирования, продолжительности и интервала отдыха) [35].

Чтобы исключить кислородную десатурацию как причину одышки при выполнении аэробных упражнений, пациентам с пониженной насыщенностью крови кислородом (как правило, при уровне $SpO_2 < 90\%$) следует давать дополнительный кислород. Его, впрочем, не следует использовать регулярно у всех пациентов, проходящих реабилитацию при легочной патологии. Дополнительный кислород во время выполнения мероприятий ИПМР целесообразно предлагать только тем, кто долгое время находится на ИВЛ? или тем, у кого есть соответствующие клинические показания. Если пациентам прописан дополнительный кислород, но они отказываются использовать его во время тренировок, следует это четко указать в медицинской документации.

Рекомендуется организовать мониторинг сатурации кислорода у пациентов в покое, в том числе в ночное время, а по мере улучшения его состояния — при физической нагрузке (6-минутный тест-ходьба, СЛФН).

Некоторые лекарства (противовирусные препараты), применяемые для лечения COVID-19, вызывают удлинение интервала QT, нарушение проводимости и развитие желудочковой тахикардии по типу пируэт. В группах больных с сопутствующими ССЗ любого возраста, у мужчин старше 55 лет и

женщин старше 65 лет без ССЗ важно осуществлять мониторинг ЭКГ как в покое, так и в период физической тренировки (дистанционный контроль ЭКГ) для исключения развития ишемии миокарда, нарушений ритма сердца и контроля кардиотоксичности (оценка интервала QT (QTc)) [35].

Аэробные нагрузки продолжительностью 20–30 мин должны производиться 3 раза в неделю на протяжении 8–12 нед. Интенсивность и вид аэробной тренировки (с постоянной нагрузкой или интервальная тренировка) должна подбираться индивидуально с учетом состояния пациента и его физических возможностей. Пациенты должны быть обучены контролю эффективности и безопасности физических нагрузок, знать стоп-сигналы [65].

Для большинства пациентов со снижением функционирования предпочтительна интервальная тренировка, которая должна включать 3–4 периода чередования 2–3 мин высокоинтенсивных упражнений [66–69].

Для пациентов, прошедших тестирование и обучение в условиях отделений кардиореабилитации на III этапе, выполнение средне- и высокоинтенсивных интервальных тренировок в домашних условиях (при уверенности в их безопасности и при использовании контролирующих устройств: пульсометров или фитнес-браслетов) возможно только при обеспечении непрерывного мониторинга.

Пациенты, возвращающиеся к спорту высокого уровня или занятиям фитнес-тренировками после подтвержденного миокардита, требуют 3–6-месячного периода полного отдыха. Период отдыха зависит от тяжести перенесенного заболевания, продолжительности болезни, функции левого желудочка сердца по данным суточного мониторинга ЭКГ, функции почек. Наблюдения за состоянием сердца необходимо проводить не реже 1 раза в полгода в течение 2 лет после перенесенной инфекции [37]. Следует принимать во внимание, что пациенты с различной степенью ожирения восстанавливаются медленнее на 42% [70].

Пациенты с бессимптомным течением инфекции должны продолжить тренировки в режиме, использовавшемся до заболевания.

Типы реакции больных с ССЗ и COVID-19 на физические нагрузки в тренировочном режиме представлены в *таблице 4*.

МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Длительная госпитализация, использование ИВЛ и пронпозиции, продолжительная гиподинамия из-за астении, противовирусная терапия

и применение высоких доз ГКС, а также полинейропатия и миопатия приводят к дистрофии и атрофии мышц, системному воспалению мышечной и соединительной ткани, развитию гетеротопической оссификации, боли. Особенно ярко проявляются нарушения функции мышц у пациентов с вовлечением в патологический процесс нервной системы, печени, почек. У пациентов, получающих ГКС, к возможным дозозависимым

Таблица 4. Типы реакции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19 на физические нагрузки в тренировочном режиме (Аронов Д.М., Бубнова М.Г., 2020)

Показатель	Реакция		
	Физиологическая	Промежуточная	Патологическая
Клинические данные			
Утомление	Умеренное или выраженное, но быстро проходящее	Выраженное, проходящее в течение 5 мин	Выраженное, длительно сохраняющееся
Боль в области сердца	Нет	Нерегулярная, легко купируется (без нитроглицерина)	Боль снимается только нитроглицерином
Одышка	Нет	Незначительная, быстро проходит (3–5 мин)	Выраженная, длительно сохраняется
Частота дыхательных движений	В пределах, рекомендуемых при физических тренировках, но ≤ 6 /мин	Кратковременное (до 5 мин) превышение рекомендуемых пределов (на ≥ 6 /мин.)	Длительное (более 5 мин) превышение рекомендуемых пределов (на ≥ 6 /мин)
Артериальное давление (АД)	В пределах, рекомендуемых при физических тренировках (по-вышению систолического АД на ≤ 20 мм рт.ст. и диастолического АД на ≤ 10 мм рт.ст. или снижение АД на ≤ 10 мм рт.ст. при сохранении уровня систолического АД >90 мм рт.ст.)	Кратковременное (5 мин) превышение рекомендуемых пределов (систолического АД на ≥ 20 мм ст.рт. и диастолического АД на ≥ 10 мм рт.ст. или снижение АД на ≥ 10 мм рт.ст., но при сохранении уровня систолического АД >90 мм рт.ст.) с периодом восстановления 5–10 мин	Длительное (более 5 мин) превышение рекомендуемых пределов (повышение систолического АД на ≥ 20 мм ст.рт. и диастолического АД на ≥ 10 мм рт.ст. или снижение АД на ≥ 10 мм рт.ст.) с увеличением периода восстановления более 10 мин. или систолического АД <90 мм рт.ст.
Частота сердечных сокращений (пульс)	В пределах, рекомендуемых при физических тренировках (повышение на ≤ 20 уд/мин, при тяжелой форме COVID-19 на ≤ 12 уд/мин)	Кратковременное (5 мин) превышение рекомендуемых пределов (повышение на ≥ 20 уд/мин, при тяжелой форме COVID-19 на ≥ 12 уд/мин) с периодом восстановления 5–10 мин	Длительное (более 5 мин) превышение рекомендуемых пределов (повышение на ≥ 20 уд/мин, при тяжелой форме COVID-19 на ≥ 12 уд/мин) с увеличением периода восстановления более 10 мин или урежение частоты сердечных сокращений
SpO ₂	$\geq 93\%$ или снижение на $\leq 4\%$ с периодом восстановления до 5 мин	$\geq 90\%$ или кратковременное снижение на $>4\%$ с периодом восстановления 5–10 мин	$<90\%$ или длительное (более 5 мин) снижение на $>4\%$ с увеличением периода восстановления более 10 мин
Электрокардиографические данные			
Смещение сегмента ST	Не более 0,5 мм	Ишемическое, до 1 мм, с восстановлением через 3–5 мин	Ишемическое, более 2 мм, с восстановлением через 5 мин и более
Аритмии	Нет	Единичные (4:40) экстрасистолы	Выраженные, пароксизмальные
Нарушение проводимости	Нет	Нарушение внутрижелудочковой проводимости с шириной QRS не более 0,12 с	Блокада ветвей пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада

осложнениям применения этой группы лекарственных средств относится развитие остеонекроза [37, 71]. Согласно Стенфордскому консенсусу, пациенты, перенесшие COVID-19, могут иметь высокий риск скелетно-мышечных нарушений, таких как саркопения, динапения, нарушение синтеза белка мышц, кахексия и хрупкость костной ткани [37, 72].

Все пациенты, перенесшие COVID-19, должны быть обследованы мультидисциплинарной командой для определения степени нарушения двигательной функции и мобильности [37].

Рекомендуется проведение упражнений, развивающих силу и силовую выносливость ведущих мышечных групп и направленных на восстановление основных двигательных навыков и активности, которые были характерны для пациента до заболевания.

Для увеличения мышечной силы следует прибегать к тренировкам с отягощениями, в которых используются относительно большие веса (60–70% от максимального веса, продемонстрированного в одной попытке (1 ПМ)) и небольшое количество повторений (8–15 повторений), которые следует выполнять несколько раз в день (от двух до четырех подходов, с интенсивностью 50–85% от максимума) 2–3 раза/нед. Рекомендовано сочетать прогрессирующее мышечное сопротивление и аэробную нагрузку во время занятий ЛФК.

Для увеличения выносливости мышц конечностей и устойчивости к мышечной усталости рекомендованы тренировки с меньшим весом (45–65% от 1 ПМ), но с большим количеством повторений (15–25 повторений).

Комментарии: учитывая, что мышечная дисфункция конечностей у пациентов имеет разный харак-

тер, по-разному проявляясь мышечной слабостью, снижением выносливости или повышенной утомляемостью, необходимо индивидуально составлять план тренировок для каждого пациента. Для объективной оценки этих показателей могут использоваться тесты с продолжительной нагрузкой (удержание заданной позы или положения конечности до отказа от нагрузки, активные движения конечностей с заданной амплитудой и темпом, также до отказа от нагрузки). Результаты тестирования могут учитываться по времени в секундах или по числу движений.

Пациентам рекомендовано продолжать эффективную тренировку с отягощениями после окончания занятий под наблюдением. Специалисты МДРК — врач ЛФК и медицинский психолог — должны убедиться, что пациенты могут и хотят продолжать занятия лечебной гимнастикой самостоятельно. Следует мотивировать пациентов на продолжение самостоятельных занятий и формирование здорового образа жизни. Важно стимулировать пациентов так, чтобы физическая нагрузка была у них 5 раз/нед в течение 30 мин.

Пациентам, которые по каким-то причинам не могут или не хотят проходить активную программу реабилитации, при наличии признаков слабости четырехглавой мышцы и ягодичных мышц может быть предложена нервно-мышечная электростимуляция (NMES) [72].

Оптимальные параметры программы активных тренировок с преодолением сопротивления на III этапе медицинской реабилитации приведены в таблице 5.

Рекомендовано включение в программы упражнений на поддержание баланса и координации в различных исходных положениях для восстановления поструральной функции [73, 74].

Таблица 5. Оптимальные параметры программы активных тренировок с преодолением сопротивления (тренировка силы) на III этапе медицинской реабилитации

Нагрузка	80–100% от повторения с максимальным весом	70–85% от повторения с максимальным весом	30–80% от повторения с максимальным весом
Объем работы	1–3 подхода из 1–8 повторений	3 подхода из 12 повторений	1–3 подхода из 20–30 повторений
Периоды отдыха	2–3 мин	1–2 мин	1 мин
Регулярность	4–6 дней в неделю	2–4 дня в неделю (1–2 отдыха в неделю)	2–4 дня в неделю
Увеличение нагрузки	На 2–10%	Начинающие: увеличение максимального веса на 60–70%	
Ожидаемые улучшения		Увеличение мышечной выносливости и способности переносить физ. нагрузку	Увеличение мышечной выно- сливости и способности переносить физ. нагрузку

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Прогрессирующие нарушения метаболизма и недостаточность питания приводят к формированию полиорганной недостаточности, которую следует рассматривать как наиболее тяжелую форму проявления системной воспалительной реакции [75]. Нарушение всасывания питательных веществ сопровождается одновременно и повышением потребностей для развития иммунного ответа, увеличением метаболических потребностей. С другой стороны, нарушение функции органов, отвечающих за метаболизм веществ, приводит к увеличению накопления катаболитов и промежуточных продуктов, что усиливает функциональные нарушения и приводит к системной недостаточности.

Для удовлетворения возросших потребностей в микронутриентах при COVID-19 питание и последующие метаболические процессы должны реализовывать конкретные цели [76–79]:

- поддерживать эффективный иммунный ответ;
- создавать среду для адекватной защитной и эффективной самоограничивающейся и саморазрешающейся воспалительной реакции без дополнительного повреждения клеток и тканей;
- привносить элементы, обеспечивающие детоксикацию, облегчающие организму работу с катаболитами и/или побочными продуктами, возникающими как вследствие самого иммунного ответа, повреждения или нарушения функции тканей, так и в результате применения лекарственных средств во время лечения заболевания;
- обеспечивать быструю и тщательную регенерацию тканей без поддержания жизнеспособности патогена и ускользания от иммунного надзора в организме хозяина, а также детоксикацию и выведение продуктов обмена веществ.

При Long-COVID метаболическую реабилитацию проводят в соответствии со следующими принципами [76–78, 80–85]:

- следует снять диетические ограничения, когда это возможно (установлено, что 59% лиц со сниженной массой тела и 75,2% больных с гипоальбуминемией используют диетические ограничения);
- необходимо обеспечить энергетическую и пищевую ценность рациона;
- целесообразно использовать специализированные диетические продукты лечебного и профилактического питания при вирусных заболеваниях, например «Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D», а также диетические продукты для детоксикации организма, например «Напиток для детоксикации организма». При этом прием диетических напитков для детоксикации должен продолжаться до нормализации основных маркеров интоксикации (СРБ, СОЭ, ферритина, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ГГТП, каталазы и др.);
- в случае недостаточного поступления витами-

нов и минеральных веществ с рационом питания можно применять соответствующие витаминно-минеральные комплексы и витаминные напитки, например кисель «Витаминный ФОРТЕ»;

- при нарушении состояния ЖКТ рекомендуется соблюдать соответствующую диету, а также использовать специализированное диетическое лечебное и диетическое профилактическое питание при болезнях ЖКТ, например «Лечебное питание при болезнях ЖКТ», кисель «Желудочный», пробиотики и пребиотики;

- для улучшения регенерации тканей, уменьшения воспалительных явлений и интоксикации рационально применять специализированные диетические лечебные и диетические профилактические продукты, направленные на восстановление, укрепление и детоксикацию организма, например кисель «Общеукрепляющий».

Эффективность указанных специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания при COVID-19 доказана клиническими исследованиями. Их принимают по следующей схеме:

- «Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D» — с момента появления первых симптомов заболевания 1–3 раза/сут;
- «Напиток для детоксикации» — с 7-го дня после постановки диагноза, 1–2 раза/сут в течение 3–6 мес.

При проявлении гастроэнтерологических нарушений можно применять комплекс «Лечебное питание при болезнях ЖКТ», в состав которого входят продукты «Суп овощной с травами и овсянкой», «Каша овсяная с травами и семенем льна» и «Коктейль белково-облепиховый».

Пациенты с риском неблагоприятных исходов и более высокой смертности после заражения SARS-CoV-2 (пожилые и полиморбидные пациенты) должны обследоваться на предмет мальнутриции с помощью критериев MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) или NRS-2002 (Nutritional Risk Screening) [86].

В соответствии с рекомендациями ESPEN следует потреблять 20–30 ккал/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания (27–30 ккал/кг/сут для пациентов в тяжелом состоянии или имеющих сопутствующие заболевания) [86–89].

Рекомендовано обеспечение пациентов пищевыми продуктами, характеризующимися высокой энергетической плотностью, высоким содержанием белка и высокой биодоступностью нутриентов (например «Коктейль восстанавливающий») [90].

Потребности в жирах и углеводах соответствуют потребностям в энергии, учитывая процентное соотношение энергии от жиров и углеводов 30:70 (у пациентов без дыхательной недоста-

точности) и 50:50 (у пациентов с респираторной поддержкой).

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Физические и социальные последствия COVID-19, такие как тяжесть течения заболевания, используемая терапия, карантин, минимальный контакт с семьей и друзьями увеличивают страх, напряжение и беспокойство. В совокупности с другими симптомами эта ситуация может привести к когнитивным расстройствам, связанным с уровнем сознания, принятием решения, решением повседневных проблем, памятью, вниманием, умственной работоспособностью, развитием чувства вины, «клеймлением», нарушением сна, развитием зависимости и изменением эмоционального контроля [91, 92]. При хроническом течении инфекции у 5–44% пациентов и 57% среднего медицинского персонала наблюдалось развитие посттравматических симптомов напряжения и посттравматических стрессовых расстройств. Применение ГКС способствовало развитию психических расстройств [93, 94].

Рекомендуется проведение индивидуальных мероприятий по психологической коррекции и психотерапии пациентов, семьи и близких пациента (в том числе в дистанционной форме) для профилактики развития постстрессовых расстройств,

депрессии, патологических зависимостей и психосоматических нарушений [95–97].

Для выявления когнитивной дисфункции и ее коррекции с помощью медикаментов или методов когнитивного тренинга может быть проведена консультация нейропсихолога.

Комментарий: необходимо учесть, что пожилые пациенты с деменцией, болеющие коронавирусной инфекцией, склонны к делирию (Британское гериа-трическое общество) [97].

Всем пациентам и, главное, пациентам с деменцией, изолированным от родственников или привычных ухаживающих лиц, необходимо предоставлять возможность дистанционного общения с привычным им окружением.

Серьезное внимание уделяется стратегиям преодоления стресса, возникшего у пациента в связи с заболеванием. Высокую эффективность показали мероприятия, включающие познавательную поведенческую терапию, познавательную терапию «десенсибилизации и переработка движением глаз» (ДПДГ) [37].

С целью улучшения настроения пациентов, суточных ритмов и качества сна могут быть назначены гипнотики, антидепрессанты, транквилизаторы и бензодиазепины. В некоторых случаях по показаниям необходимо рекомендовать консультацию психиатра [67].

Все пациенты с COVID-19 должны быть обследованы на предмет определения потребности в эрго-

терапии. Эрготерапия должна быть предоставлена всем пациентам, который в ней нуждаются [20, 98].

Комментарии: необходимо проводить эргореабилитацию, в частности, оценку основных видов повседневной жизни пациентов (самообслуживание и бытовая жизнь), оценку их способности выполнять привычные действия, восстановление или адаптацию пострадавших видов деятельности [95]. Следует как можно раньше обучить пациентов самостоятельному выполнению рекомендаций по реабилитации, связанных с самообслуживанием и движением [67]. Необходимо обучение и включение семьи в помощь везде, где это возможно и безопасно, при этом допустимо дистанционное обучение навыкам самообслуживания [67]. Эрготерапевтические вмешательства следует проводить дистанционно в тех случаях, когда контактное вмешательство опасно или невозможно [99].

Важную роль в нейропсихокоррекции играет лечебное питание. Рекомендуется употреблять

такие специализированные продукты диетического питания, как кисель «Успокаивающий», кисель «Сонный», кисель «Хорошая память».

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ COVID-19

Принимая во внимание, что COVID-19 является новым заболеванием и специалисты и пациенты только накапливают данные о развитии и последствиях заболевания, мероприятия по разъяснению причин, механизмов повреждения организма и возможностей профилактики и реабилитации должны стать обязательной частью реабилитационных программ постковидной реабилитации. Пациенты должны получать информацию об индивидуальных условиях и стратегиях восстановительных мероприятий [37].



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med. 2020; 54(16): 949–59. <https://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>.
2. Brouwers M.C., Kerkvliet K., Spithoff K. et al. The agree reporting checklist: A tool to improve reporting of clinical practice guidelines. BMJ. 2016; 352: i1152. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1152>.
3. Lau H.M., Lee E.W., Wong C.N. et al. The impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. Arch Phys Med Rehabil. 2005; 86(6): 1134–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2004.09.025>.
4. Wade D.T. Rehabilitation after COVID-19: An evidence-based approach. Clin Med (Lond). 2020; 20(4): 359–65. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0353>.
5. Иванова Г.Е., Шмонин А.А., Мальцева М.Н. с соавт. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2: 98–117. [Ivanova G.E., Shmonin A.A., Maltseva M.N. et al. Rehabilitation care during the new COVID-19 coronavirus infection epidemic at first, second and third medical rehabilitation phases. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya = Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2020; 2: 98–117 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.36425/rehab34148>.
6. Иванова Г.Е., Баландина И.Н., Бахтина И.С. с соавт. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020; 2: 140–189. [Ivanova G.E., Balandina I.N., Bakhtina I.S. et al. Medical rehabilitation at a new coronavirus infection (COVID-19). Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya = Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2020; 2: 140–189 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.36425/rehab34231>.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Доступ: <https://base.garant.ru/74681688> (дата обращения – 11.01.2022). [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated July 31, 2020 No. 788n «On approval of the procedure for organizing medical rehabilitation of adults». URL: <https://base.garant.ru/74681688> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2021 г. № 698н «Об утверждении порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». Доступ: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401344234> (дата обращения – 11.01.2022). [Order of the Ministry of Healthcare of Russia of July 1, 2021 No. 698n «On approval of the procedure for sending citizens to undergo in-depth medical examination, including categories of citizens undergoing in-depth medical examination as a matter of priority». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401344234> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
9. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 12 декабря 2019 г. № 11-7/И/2-11779, 17033/26-2/и «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». Доступ: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73125469> (дата обращения – 11.01.2022). [Letter No. 11-7/И/2-11779, 17033/26-2/i of December 12, 2019 of the Ministry of Healthcare of Russia and the Federal Compulsory Medical Insurance Fund «On guidelines on how to pay for medical care at the expense of compulsory medical insurance». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73125469> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
10. Порядок организации медицинской реабилитации (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н). Доступ: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110> (дата обращения – 11.01.2022). [The procedure for organizing medical rehabilitation (approved by order of the Ministry of Healthcare of Russia dated December 29, 2012 No. 1705n). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
11. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8(5): 475–81. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

12. Levy J., Leotard A., Lawrence C. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020; 63(4): 376–78. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.002.
13. Thomas P., Baldwin C., Bissett B. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother.* 2020; 66(2): 73–82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.011>
14. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Помощь пациентам, имеющим поведенческие и психологические проблемы, получающим лечение от коронавирусной инфекции (COVID-2019) в условиях пандемии. *Вестник восстановительной медицины.* 2020; 3: 105–109. [Maltseva M.N., Shmonin A.A., Melnikova E.V., Ivanova G.E. Assistance to patients with behavioral and psychological problems receiving treatment for coronavirus infection (COVID - 2019) in a pandemic. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Herald of Restorative Medicine.* 2020; 3: 105–109 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-105-109>.
15. Малавян А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л. с соавт. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. *Терапия.* 2020; S5: 1–48. [Malyavin A.G., Adasheva T.V., Babak S.L. et al. Medical rehabilitation of COVID-19-survived patients. *Methodological recommendations. Terapiya = Therapy.* 2020; S5: 1–48 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48>.
16. Tingbo L., Hongliu C., Yu C. et al. Handbook of COVID-19 Prevention and treatment. Hangzhou: Zhejiang University School of Medicine. 2020; 60 pp. URL: https://epi.gov.et/images/novel_coronavirus/Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment.pdf [date of access – 11.01.2022].
17. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)». Минздрав России. Доступ: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения – 11.01.2022). [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (04/28/2020)». Ministry of Healthcare of Russia. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
18. Порядок организации медицинской реабилитации (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н). Доступ: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110> (дата обращения – 11.01.2022). [The procedure for organizing medical rehabilitation (approved by order of the Ministry of Healthcare of Russia dated December 29, 2012 No. 1705n). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.)].
19. Grabowski D.C., Joynt Maddox K.E. Postacute care preparedness for COVID-19: Thinking ahead. *JAMA.* 2020; 323(20): 2007–8. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4686>.
20. Salawu A., Green A., Crooks M.G. et al. A proposal for multidisciplinary tele-rehabilitation in the assessment and rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(13): 4890. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17134890>.
21. Formigo-Couceiro J., Juan-García F.J., Alonso-Bidegain M. [Coronavirus disease 2019 crisis. The challenge to take the final step to telerehabilitation]. *Rehabilitacion (Madr).* 2020; 54(4): 234–35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2020.05.001>. [Article in Spanish].
22. Crane S.J., Ganes R., Post J.A., Jacobson N. A. Telemedicine consultations and follow-up of patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(9S): S33–S34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.051>.
23. Mukaino M., Tatemoto T., Kumazawa N. et al. An affordable, user-friendly telerehabilitation system assembled using existing technologies for individuals isolated with COVID-19: development and feasibility study. *JMIR Rehabil Assist Technol.* 2020; 7(2): e24960. <https://dx.doi.org/10.2196/24960>.
24. Rosen K., Patel M., Lawrence C., Mooney B. Delivering telerehabilitation to COVID-19 inpatients: A retrospective chart review suggests it is a viable option. *HSS J.* 2020; 16(Suppl 1): 1–7. <https://dx.doi.org/10.1007/s11420-020-09774-4>. Online ahead of print.
25. Ambrosino N., Fracchia C. The role of tele-medicine in patients with respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11(11): 893–900. <https://dx.doi.org/10.1080/17476348.2017.1383898>.
26. Donner C.F., Raskin J., ZuWallack R. et al. Incorporating telemedicine into the integrated care of the COPD patient a summary of an interdisciplinary workshop held in Stresa, Italy, 7–8 September 2017. *Respir Med.* 2018; 143: 91–102. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.09.003>.
27. Fuke F., Amatya B. Medical Rehabilitation in Pandemics: Towards a New Perspective. *J Rehabil Med.* 2020; 52(4): jrm00043. <https://dx.doi.org/10.2340/16501977-2676>
28. Ceravolo M.G., Arienti C., de Sire A. et al. Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020; 56(5): 642–51. <https://dx.doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06501-6>.
29. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882?locale-attribute=en> [date of access – 11.01.2022].
30. Поляев Б. А. Лайшева О. А. Практическое руководство по детским болезням. Т. 10. М.: Медпрактика-М. 2008; 492 с. [Polyaev B.A. Laisheva O.A. Practical guide to childhood diseases. Vol. 10. Moscow: Medpraktika-M. 2008; 492 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-98803-146-8.
31. Малавян А.Г. Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 352 с. [Malyavin A.G. Epifanov V.A., Glazkova I.I. Rehabilitation in respiratory diseases. Moscow: GEOTAR-Media. 2010; 352 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-1612-9.
32. Малавян А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л. с соавт. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Клинические рекомендации РНМОТ. *Терапия.* 2019; S5: 1–152. [Malyavin A.G., Adasheva T.V., Babak S.L. et al. Physiotherapy and oxygen therapy of patients with respiratory disorders and impaired mucociliary clearance. *RMSMIM clinical guidelines. Terapiya = Therapy.* 2019; S5: 1–152 (In Russ.)].
33. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзхоева З.М. с соавт. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология.* 2020; 2: 151–63. [Avdeev S.N., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. et al. Practical guidelines for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 in the pre-life support. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2020; 2: 151–63 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>.
34. Tingbo L., Hongliu C., Yu C. et al. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. Hangzhou: Zhejiang University School of Medicine. 2020; 60 pp. URL: https://epi.gov.et/images/novel_coronavirus/Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment.pdf [date of access – 11.01.2022].
35. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М. с соавт. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *CardioСоматика.* 2021; 2: 64–101. [Bubnova M.G., Shlyakhto E.V., Aronov D.M. et al. Novel coronavirus infectious disease covid-19: features of comprehensive cardiac and respiratory rehabilitation. *CardioSomatika = Cardiosomatics.* 2021; 2: 64–101 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/22217185.2021.2.200840>.

36. Bartlo P., Bauer N. Pulmonary Rehabilitation Post-Acute Care for Covid-19 (PACER). URL: https://youtu.be/XjY_703Qpd8 (date of access – 11.01.2022).
37. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020; 54(16): 949–59. <https://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>.
38. Tansey C.M., Louie M., Loeb M. et al. One-Year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med.* 2007; 167(12): 1312–20. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.12.1312>.
39. Ватутин Н.Т. Смирнова А.С., Тарадин Г.Г., Гасендич Е.С. Лечебная реабилитация в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место глубокого йоговского дыхания. *Вестник восстановительной медицины.* 2016; 2: 62–68. [Vatutin M.T., Smirnova G.S., Taradin G.G., Gasendich Y.S. Pulmonary rehabilitation in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the place of yogic breathing exercise. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Herald of Restorative Medicine.* 2016; 2: 62–68 [In Russ.]].
40. Yao S., Hassani J., Gagne M. et al. Osteopathic manipulative treatment as a useful adjunctive tool for pneumonia. *J Vis Exp.* 2014; 87: 50687. <https://dx.doi.org/10.3791/50687>.
41. Bordoni B., Zanier E. Understanding fibroblasts in order to comprehend the osteopathic treatment of the fascia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015: 860934. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/860934>.
42. Nicolini A., Cardini F., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2013; 13(1): 21. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-13-21>.
43. Gloeck R., Heinzeimann I., Baeuerle S. et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Respir Med.* 2012; 106(1): 75–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.021>.
44. Tingbo L., Hongliu C., Yu C. et al. Handbook of COVID-19 Prevention and treatment. Hangzhou: Zhejiang University School of Medicine. 2020; 60 pp. URL: https://ephi.gov.et/images/novel_coronavirus/Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment.pdf (date of access – 11.01.2022).
45. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Алгоритм кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. *Терапия.* 2020; 5: 117–124. [Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. Algorithm of oxygene therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 patients. *Terapiya = Therapy.* 2020; 5: 117–124 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.117-124>.
46. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34(2): 327–31. <https://dx.doi.org/10.23812/CONTI-E>.
47. Zhong X.L., Tao X.L., Tang Y.C. et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy to treat hypoxia in severe novel coronavirus pneumonia patients: First case report. *Chin J Nauti and Hyperb Med.* 2020. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001>.
48. Ehrmann S., Luyt C.E. Optimizing aerosol delivery of antibiotics in ventilated patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2020; 33(2): 197–204. <https://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000633>.
49. Кондрахина Е.Н. Влияние излучения гелий-неонового лазера на клиническое течение и гемореологические показатели у пациентов острой пневмонией. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 1992; 28 с. [Kondrakhina E.N. The effect of helium-neon laser radiation on the clinical course and hemorheological parameters in patients with acute pneumonia. Abstract of the thesis of a candidate of medical sciences. Moscow. 1992; 28 pp. [In Russ.]].
50. Оленская Т.Л., Николаева А.Г., Соболева Л.В. Реабилитация в пульмонологии. Учебно-методическое пособие. Витебск: ВГМУ. 2016; 142 с. [Olenkaya T.L., Nikolaeva A.G., Soboleva L.V. Rehabilitation in pulmonology. Teaching aid. Vitebsk: Vitebsk State Medical University. 2016; 142 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-985-466-870-3.
51. Бурдули Н.М., Аксенова И.З., Крифариди А.С. Микроциркуляторные нарушения при хронической обструктивной болезни легких и внутривенное лазерное облучение крови как метод патогенетической коррекции. *Медицинский алфавит.* 2016; 10: 21–24. [Burduli N.M., Aksyonova I.Z., Krifaridi A.S. Microcirculatory disturbance in chronic obstructive pulmonary disease and intravenous laser irradiation of blood as its correction. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2016; 10: 21–24 [In Russ.]].
52. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья: методические рекомендации. *CardioСоматика.* 2016; 1: 5–50. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Boytsov S.A. METHODIC Recommendations maintaining physical activity of those with limitations in health. *CardioSomatika = Cardiosomatics.* 2016; 1: 5–50 [In Russ.]].
53. Fernandez-Cuadros M.E., Albaladejo-Florin M.J., Pena-Lora D. et al. Ozone (O3) and SARS-CoV-2: Physiological bases and their therapeutic possibilities according to COVID-19 evolutionary stage. *SN Compr Clin Med.* 2020; 1–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s42399-020-00328-7>. Online ahead of print.
54. Cattell F., Giordano S., Bertiond C. et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res.* 2021; 291: 198207. <https://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198207>.
55. Бодрова Р.А., Кучумова Т.В., Закамырдина А.Д. с соавт. Эффективность низкочастотной магнитотерапии у пациентов, перенесших пневмонию, вызванную COVID-19. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2020; 6: 11–16. [Bodrova R.A., Kuchumova T.V., Zakamyrdina A.D. et al. Efficacy of low-frequency magnetic therapy in patients with COVID-19 pneumonia. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Issues of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture.* 2020; 6: 11–16 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/kurort20209706111>.
56. Пономаренко Г.Н., Ковлен Д.В. Физическая и реабилитационная медицина. Клинические рекомендации, основанные на доказательствах: 3-е издание, перераб., доп. Под ред акад.А.Н. Разумова. М.: Наука. 2020; 248 с. [Ponomarenko G.N., Kovlen D.V. Physical and rehabilitation medicine. Evidence-based clinical guidelines: 3rd edition, rev., suppl. Ed. by academician Razumov A.N. Moscow: Nauka = Science. 2020; 248 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-02-040770-1.
57. Mallett S., Allen A.J., Graziadio S. et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. *BMC Med.* 2020; 18(1): 346. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01810-8>.
58. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Vardeny O. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(5): 1003–8. <https://dx.doi.org/10.1111/jce.14479>.
59. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831–40. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
60. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

61. Chen R., Zhong X., Tang Y. et al. The outcomes of hyperbaric oxygen therapy to severe and critically ill patients with COVID-19 pneumonia. URL: <https://oxycamaras.com.br/wp-content/uploads/2020/04/Outcome-of-HBOT-to-COVID19.pdf.pdf.pdf.pdf> (date of access – 11.01.2022).
62. Bartlo P., Bauer N. Pulmonary Rehabilitation Post-Acute Care for Covid-19 (PACER). URL: https://youtu.be/XjY_703Qpd8 (date of access – 11.01.2022).
63. American College of Sports Medicine guidelines for exercise testing and prescription. 10th edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health. 2018; 651 pp. ISBN-10: 9781496339072.
64. Zhu W. Should, and how can, exercise be done during a coronavirus outbreak? An interview with Dr. Jeffrey A. Woods. *J Sport Health Sci.* 2020; 9(2): 105–7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.005>.
65. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(5): 1003–8. <https://dx.doi.org/10.1111/jce.14479>.
66. Levy J., Leotard A., Lawrence C. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020; 63(4): 376–78. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2020.04.002>.
67. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation following critical illness in people with COVID-19 infection. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99(6): 470–74. <https://dx.doi.org/10.1097/PHM.0000000000001443>.
68. Yang F., Liu N., Hu J.Y. et al. [Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(3): 180–82. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.007>. [Article in Chinese].
69. Carda S., Invernizzi M., Bavikatte G. et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: The clinician's view. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020; 63(6): 554–56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2020.04.001>.
70. Maier H.E., Lopez R., Sanchez N. et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *Infect Dis.* 2018; 218(9): 1378–82. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy370>.
71. World Health Organisation Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (date of access – 11.01.2022).
72. Johnston C.L., Maxwell L.J., Alison J.A. Pulmonary rehabilitation in Australia: A national survey. *Physiotherapy.* 2011; 97(4): 284–90. <https://dx.doi.org/10.1016/j.j.physio.2010.12.001>.
73. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
74. Denehy L., Elliott D. Strategies for post ICU rehabilitation. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18(5): 503–8. <https://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328357f064>.
75. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Погожева А.В. с соавт. COVID-19: реабилитация и питание. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 2021; 256 с. [Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Pogozheva A.V. et al. COVID-19: rehabilitation and nutrition. Guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media. 2021; 256 pp. (In Russ.). ISBN: 978-5-9704-6339-0.
76. Metabolic interaction in infection. Ed. by Sivestre R., Torrado E. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG. 2018; 476 pp. ISBN: 978-3-319-74932-7.
77. Пилат Т.Л., Алексеенко С.Н., Крутова В.А. с соавт. Проблемы питания больных COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений. *Медицинский совет.* 2021; 4: 144–154. [Pilat T.L., Alekseenko S.N., Krutova V.A. et al. Nutritional problems of patients infected with COVID-19 and potential for nutritional management of disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 4: 144–154 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-144-154>.
78. Кузьмина Л.П., Пилат Т.Л., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М. Оценка лабораторных показателей эндогенной интоксикации при различных патологиях профессиональной и инфекционной этиологии. *Терапия.* 2021; 9: 174–182. [Kuzmina L.P., Pilat T.L., Bezrukavnikova L.M., Kolyaskina M.M. Estimation of endogenic intoxication laboratory indexes in case of different pathologies of professional and infectious etiology. *Terapiya = Therapy.* 2021; 9: 174–182 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.9.174-182>.
79. Steinbrenner H., Al-Quraishy S., Dkhil M.A. et al. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015; 6(1): 73–82. <https://dx.doi.org/10.3945/an.114.007575>.
80. Пилат Т.Л., Виноградов В.В., Решульский С.С. с соавт. Диетические продукты питания: возможности применения у больных, инфицированных SARS-CoV-2, во время болезни и в периоде реабилитации. *Поликлиника.* 2020; 6: 27–32. [Pilat T.L., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S. et al. Dietary foods: possibilities of use in patients infected with SARS-CoV-2 during illness and in the period of rehabilitation. *Poliklinika = Polyclinic.* 2020; 6: 27–32 (In Russ.).]
81. Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Особенности питания при коронавирусной инфекции в условиях самоизоляции и карантина. Лечащий врач. 2020 [Электронный ресурс]. Доступ: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437602> (дата обращения – 11.01.2022). [Pilat T.L., Khanferyan R.A. Features of nutrition in case of coronavirus infection in conditions of self-isolation and quarantine. *Lechashchiy vrach = Attending Physician.* 2020 [Electronic resource]. URL: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437602> (date of access – 11.01.2022) (In Russ.).]
82. Пилат Т.Л., Радыш И.В., Суворцев В.В. с соавт. Возможности специализированной диетической коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19. *Лечащий врач.* 2020; 8: 11–15. [Pilat T.L., Radysh I.V., Surovtsev V.V. et al. Possibilities of specialized dietary correction of gastrointestinal disorders in patients with COVID-19 viral infection. *Lechashchiy vrach = Attending Physician.* 2020; 8: 11–15 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.26295/OS.2020.90.44.001>.
83. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М. с соавт. Специализированная нутритивная поддержка пациентов с COVID-19 диетическими лечебными продуктами питания в условиях стационара. *Терапия.* 2021; 2: 153–159. [Pilat T.L., Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M. et al. Specialized nutritional support of hospitalized patients with COVID-19 by means of dietary medicinal food products. *Terapiya = Therapy.* 2021; 2: 153–159 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.153-159>.
84. Пилат Т.Л., Алексеенко С.Н., Крутова В.А. с соавт. Проблемы питания больных COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений. *Медицинский совет.* 2021; 4: 144–154. [Pilat T.L., Alekseenko S.N., Krutova V.A. et al. Nutritional problems of patients infected with COVID-19 and potential for nutritional management of disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 4: 144–154 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-144-154>.
85. Пилат Т.Л., Истомин А.В., Гордеева Е.А., Ханферьян Р.А. Может ли детоксикационное питание быть вспомогательным средством при лечении и реабилитации больных, инфицированных вирусом COVID-19? *Лечащий врач.* 2021; 4: 43–49. [Pilat T.L., Istomin A.V.,

- Gordeeva E.A., Khanferyan R.A. Can detox nutrition be an adjunct in the treatment and rehabilitation of patients infected with the COVID-19 virus? *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2021; 4: 43–49 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.51793/OS.2021.99.23.008>.
86. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017; 36(1): 49e64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>.
87. Gomes F., Schuetz P., Bounoure L. et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. 2018; 37(1): 336e53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.025>.
88. Volkert D., Beck A.M., Cederholm T. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 10e47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>.
89. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 48e79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>.
90. Caccialanza R., Laviano A., Lobascio F. et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*. 2020; 74: 110835. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>.
91. Dalal H.M., Doherty P., Taylor R.S. Cardiac rehabilitation. *BMJ*. 2015; 351: h5000. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.h5000>.
92. Gardner P.J., Moallem P. Psychological impact on SARS survivors: Critical review of the English language literature. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*. 2015; 56: 123–35. <https://dx.doi.org/10.1037/a0037973>.
93. World Health Organisation. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (date of access – 11.01.2022).
94. NICE. Posttraumatic stress disorder. NICE guideline [NG116]. 2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116> (date of access – 11.01.2022).
95. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*. 2020; 52 (4): jrm00046. <https://dx.doi.org/10.2340/16501977-2678>.
96. Ahmed M.Z., Ahmed O., Aibao Z. et al. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian J Psychiatr*. 2020; 51: 102092. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102092>.
97. British Geriatrics Society. COVID-19: Dementia and cognitive impairment. URL: <https://www.bgs.org.uk/resources/covid-19-dementia-and-cognitive-impairment> (date of access – 11.01.2022).
98. Esquinas A.M., Egbert Pravinkumar S., Scala R. et al. Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: A clinical review. *Eur Respir Rev*. 2014; 23(134): 427–38. <https://dx.doi.org/10.1183/09059180.00009413>.
99. The Canadian Association of Occupational Therapists (CAOT). COVID-19 news and resources for occupational therapists. URL: <https://www.caot.ca/site/pt/COVID-19?nav=sidebar> (date of access – 11.01.2022).

ПРИЛОЖЕНИЯ: АЛГОРИТМЫ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ

Приложение 1. Самоидентификация «продленного COVID-19» (памятка для пациента)

У части пациентов заболевание продолжается очень длительно, даже когда начальные проявления были нетяжелыми

COVID-19 может поражать различные органы и системы, поэтому проблемы иногда весьма разнообразны



Приложение 2. Список лабораторных исследований, необходимых для верификации продленного COVID-19 и постковидных осложнений, с целью определения стратегии маршрутизации и лечения (опционально)

Исследования	Усталость	Артралгия	Миалгия	Боль в груди	Кашель	Одышка	Аносмия	Головная боль	Расстройство пищеварения	Диарея
ОАК с лейкоцитарной формулой	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
СРБ/СОЭ/ферритин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Д-димер	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Мочевина, креатинин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ТТГ, Т3, Т4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий белок, альбумин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Амилаза				+					+	
Найтрийуретические пептиды				+		+				
Тропонины, КФК, КФК-МВ, ЛДГ			+	+		+				
Кортизол	+									
РФ/ANA, ANCA		+	+							
АТ к трансаминазам									+	

Примечание: ОАК – общий анализ крови; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ТТГ – тиреотропный гормон; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тироксин; КФК – креатинкиназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; РФ – ревматоидный фактор; ANA – антиядерные антитела; ANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов; АТ – антитела.

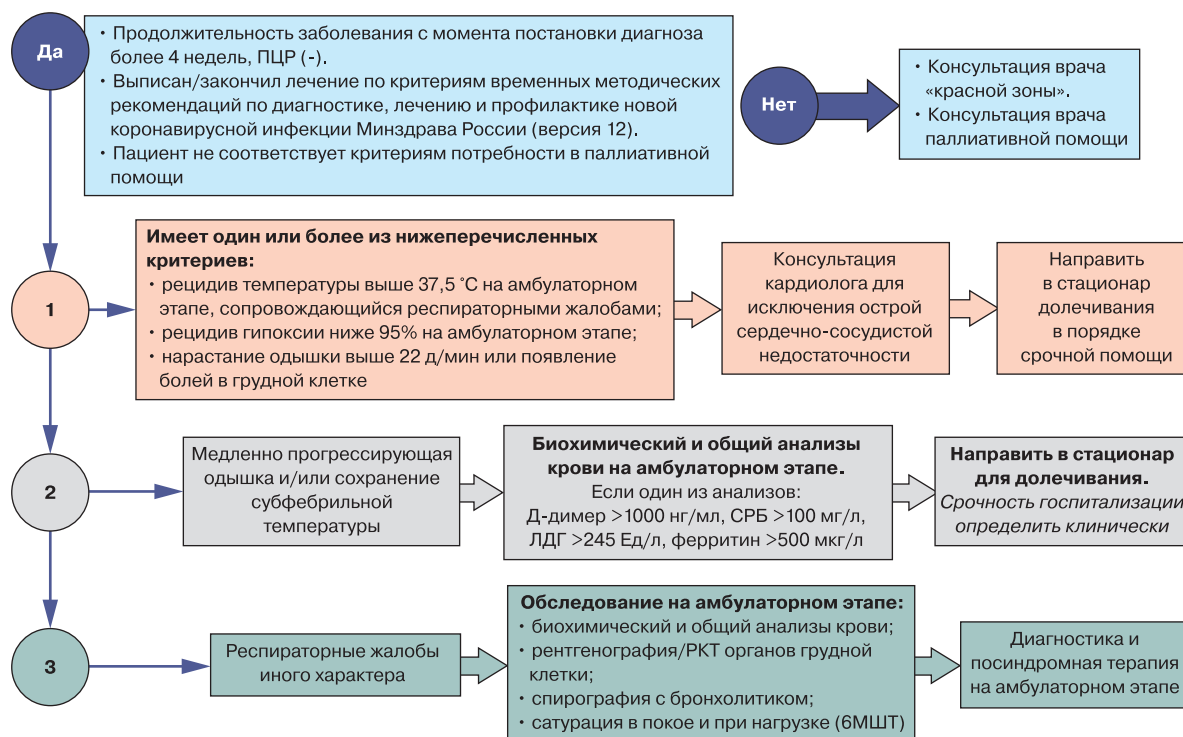
Приложение 3. Список клинично-инструментальных исследований, необходимых для верификации продленного COVID-19 и постковидных осложнений, для определения стратегии маршрутизации и лечения (опционально)

Исследования	Усталость	Артралгия	Миалгия	Боль в груди	Кашель	Одышка	Аносмия	Головная боль	Расстройство пищеварения	Диарея
Контроль витальных функций (ЧСС, пульс, ЧДД, АД, температура тела)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сатурация	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентген ОГК	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Спирометрия	+			+	+	+				
РКТ ОГК/РКТА ОГК				+		+				
Фундоскопия								+		
УЗИ суставов		+								
УЗИ ОБП									+	
Кал на скрытую кровь									+	
Эндоскопия ЖКТ									+	
УЗДС вен нижних конечностей		+	+	+		+				

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; АД – артериальное давление; ЭКГ – электрокардиограмма; ОГК – органы грудной клетки; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; РКТА – рентгеноконтрастная компьютерно-томографическая ангиография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ОБП – органы брюшной полости; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; УЗДС – ультразвуковое доплеровское сканирование.

140

Приложение 4. Маршрутизация пациентов после COVID-19 с рецидивом респираторных жалоб



Приложение 5. Показания для стационарного обследования и лечения пациентов после COVID-19 с жалобами кардиологического профиля

Декомпенсация ранее имевшегося заболевания сердечно-сосудистой системы, или манифестация заболевания сердечно-сосудистой системы, или:

Показатель	Возможный порог/референсные значения
Лабораторные показатели	
Д-димер	>1000 нг/мл (в норме <500 нг/мл)
Удлинение протромбинового времени	На 3 с и более
Число тромбоцитов	<100×10 ⁹ /л
Фибриноген	>4 г/л
Инструментальные методы диагностики	
Электрокардиографические или данные Холтеровского мониторирования ЭКГ	Пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий
	Пароксизмы наджелудочковой желудочковой тахикардии
	Брадиаритмии (СА и АВ блокады) в сочетании с клиническими проявлениями (синкопальные состояния)
	Ишемические изменения в сочетании с клиническими проявлениями и изменениями уровня маркеров некроза
Эхокардиография	Снижение фракции выброса левого желудочка в сравнении с данными до перенесенного COVID-19 в сочетании с клиническими проявлениями сердечной недостаточности
	Снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% при первичной ЭхоКГ в сочетании с клиническими проявлениями сердечной недостаточности
	Дисфункция правого желудочка, повышение уровня АД в легочной артерии выше 30 мм рт.ст.
	Наличие выпота/фибрина в полости перикарда с расхождением листков перикарда более 10 мм, с признаками коллабироваия правых отделов сердца
Компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки	Наличие жидкости в полости перикарда в сочетании с клиническими проявлениями и признаками сдавления полостей сердца на ЭхоКГ
	Признаки тромбоэмболии легочной артерии в сочетании с данными ЭхоКГ (повышение СДЛА более 30 мм рт.ст. и дисфункция правого желудочка)

Примечания: ЭКГ – электрокардиограмма; СА блокады – синоатриальные блокады; АВ-блокады – атриовентрикулярные блокады; ЭхоКГ – эхокардиография; АД – артериальное давление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Приложение 6. Алгоритм принятия решений врачом амбулаторного этапа по результатам первичного осмотра пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (кардиологический профиль)

Пациент подлежит направлению для углубленного обследования к врачу-кардиологу, если у него имеются следующие клинические признаки через 4 нед от дебюта COVID-19

Отметить необходимое	Критерии
<input type="checkbox"/>	1. Клинические 1.1. Одышка (выше 20/мин в покое или при привычных бытовых нагрузках), повышенная утомляемость, увеличение времени восстановления после обычных физических усилий, боли в грудной клетке, перебои в работе сердца. 1.2. Учащенное сердцебиение (более 90 уд/мин) в покое, отечность лодыжек и стоп, приступы ночного удушья, тяжесть и распирающие в правом подреберье, увеличение объема живота
<input type="checkbox"/>	2. Лабораторные 2.1. Снижение уровня гемоглобина, отклонения от референтных значений уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, повышение уровня СОЭ. 2.2. Отклонения от референтных значений параметров свертывающей системы крови. 2.3. Повышение уровня СРБ. 2.4. Повышение нормы уровня тропонина I (Т) – выше верхней границы при количественном определении и (+) результат при качественном определении. 2.5. Повышение выше референтных границ уровня NT-pro-BNP (при возможности определения)
<input type="checkbox"/>	3. Электрокардиографические или данные Холтеровского мониторирования ЭКГ 3.1. Тахикардии: 3.1.1. Синусовая тахикардия более 90 уд/мин; 3.1.2. Частые наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы; 3.1.3. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии; 3.1.4. Пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий; 3.1.5. Пароксизмы желудочковой тахикардии; 3.2. Брадикардии: 3.2.1. СА блокады; 3.2.2. АВ блокады I, II, III степени; 3.3. Нарушение внутрисердечной проводимости: 3.3.1. Появление блокады правой или левой ножки пучка Гиса; 3.3.2. Сочетание блокады правой и левой ножек пучка Гиса; 3.3.3. Удлинение интервала QT (в том числе на фоне приема препаратов). 3.4. Ишемические изменения: 3.4.1. Депрессии или элевации сегмента ST; 3.4.2. Изменения амплитуды, формы и полярности зубца Т
<input type="checkbox"/>	4. Эхокардиографические (при наличии у пациента данных эхокардиографии) 4.1. Снижение фракции выброса левого желудочка в сравнении с данными до перенесенного COVID-19. 4.2. Снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% при первичной эхокардиографии. 4.3. Дисфункция правого желудочка, повышение уровня АД в легочной артерии выше 30 мм рт.ст. 4.4. Утолщение перикарда, плевры. 4.5. Наличие выпота/фибрина в полости перикарда
<input type="checkbox"/>	5. Компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки (при наличии у пациента данных компьютерной томографии, рентгенографии) 5.1. Увеличение размеров структур сердца. 5.2. Наличие жидкости в полости перикарда. 5.3. Косвенные признаки тромбоэмболии легочной артерии

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа); ЭКГ – электрокардиограмма; СА блокады – синоатриальные блокады; АВ-блокады – атриовентрикулярные блокады; АД – артериальное давление.

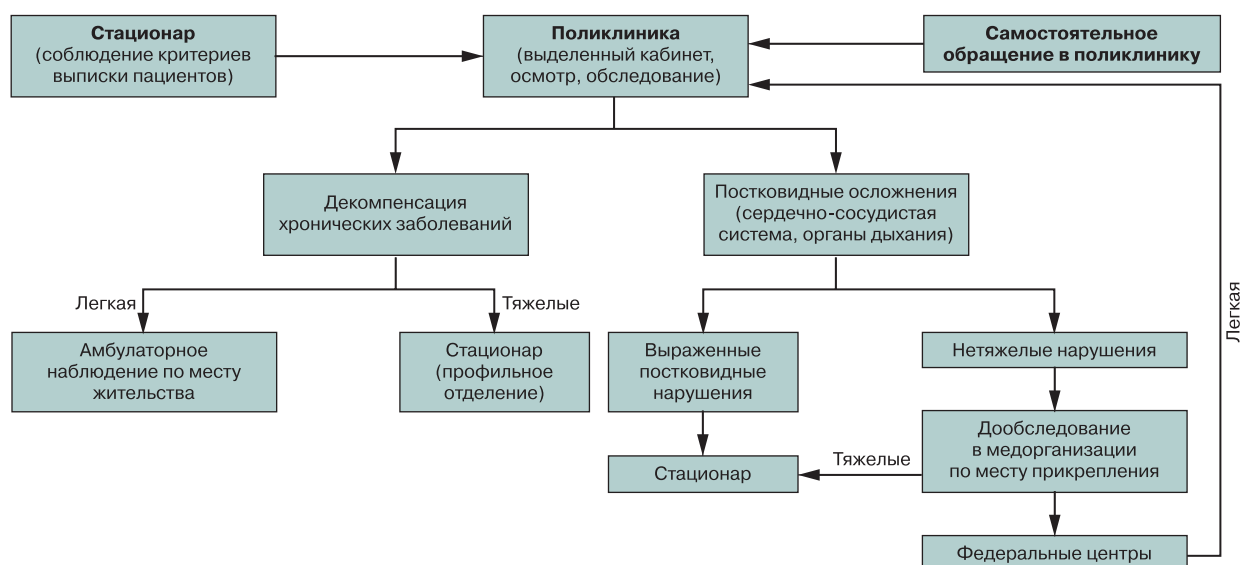
Приложение 7. Алгоритм принятия решений врачом амбулаторного этапа по результатам первичного осмотра пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (пульмонологический профиль)

Пациент подлежит направлению для углубленного обследования к врачу-пульмонологу, если у него имеются следующие клинические признаки через 4 нед от дебюта COVID-19

Отметить необходимое	Критерии
<input type="checkbox"/>	1. Клинические 1.1. Одышка (выше 20/мин в покое или при привычных бытовых нагрузках) или боли в грудной клетке. 1.2. Кровохарканье. 1.3. Температура выше 37,5 °С, сохраняющаяся или рецидивировавшая с момента выписки из стационара или позже 21 дня от начала клинических проявлений. 1.4. Сатурация ниже 95%
<input type="checkbox"/>	2. Лабораторные 2.1. Повышение уровня ферритина, ЛДГ выше границ нормы. 2.2. Гиперкоагуляция (АЧТВ менее нижнего референтного предела или уровень Д-димера выше верхнего референтного предела). 2.3. Повышение уровня СРБ более 10 мг/л
<input type="checkbox"/>	3. Компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки (при наличии у пациента данных компьютерной томографии, рентгенографии): КТ 3–4 объем поражения

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; СРБ – С-реактивный белок.

Приложение 8. Схема маршрутизации пациентов по уровню оказания медицинской помощи



Приложение 9. Алгоритм наблюдения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, потребовавшую госпитализации, на амбулаторном этапе

1. Контроль объективных параметров (сатурация, ЧСС, АД, ЧДД, температура тела) не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца после выписки или окончания амбулаторного лечения
2. Контроль общего анализа крови (развернутый), биохимического анализа крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, креатинин, холестерин, ЛПНП) через месяц после выписки, далее 1 раз в 6 мес
3. Тест 6-минутной ходьбы с определением сатурации
4. ЭКГ 1 раз/мес в течение 3 мес, далее 1 раз в 3 мес в течение года наблюдений или при появлении жалоб: боли в грудной клетке, нарушения ритма сердца (перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения), нарастание одышки
5. ЭхоКГ 1 раз в 6 мес в течение года наблюдения или при появлении жалоб: нарастание одышки, нарушения ритма сердца (приступы сердцебиений, «срывы ритма»)
6. Холтеровское мониторирование ЭКГ 1 раз в год или при появлении жалоб: нарушения ритма сердца, эпизоды потери сознания, боли в грудной клетке стенокардитического характера
7. Реабилитационные мероприятия: <ul style="list-style-type: none"> • аэробные нагрузки – ходьба: 1-я неделя – по 5 мин 5 раз/сут, 2-я неделя – по 10 мин 3 раза/сут, 3-я неделя – по 15 минут 3 раза/сут, в дальнейшем ходьба 30–40 мин ежедневно; • коррекция индекса массы тела
Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.

Приложение 10. Алгоритм наблюдения пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легочной ткани на амбулаторном этапе (пациенты с периодом гипоксии в анамнезе)

1. Контроль объективных параметров (сатурация, ЧДД, температура тела) не реже 1 раза/нед в течение первого месяца после выписки или окончания амбулаторного лечения
2. Контроль общего анализа крови, биохимии крови (общий белок, АСТ, АЛТ, креатинин, триглицериды, глюкоза крови, ферритин, Д-димер, СРБ) через 7 дней после выписки у пациентов с эпизодом длительной гипоксии по анамнезу или уровнем поражения легочной ткани более 50% (КТ-2), у прочих пациентов – через 1 мес после выписки. Контроль патологических результатов
3. РКТ-контроль органов грудной клетки через 2 мес после выписки из стационара или окончания амбулаторного лечения при отсутствии в назначениях ГКС на амбулаторный этап, через 1 мес – при наличии ГКС в рекомендациях на амбулаторный этап
4. Тест с 6-минутной ходьбой при первичном обращении
Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; ГКС – глюкокортикостероиды.

Приложение 11. Алгоритм принятия решений при обследовании пациента, перенесшего COVID-19-ассоциированную инфекцию средней тяжести и тяжелого течения, сопровождающуюся длительными клиническими проявлениями

Исключение ассоциированных состояний	Диагностика	Лечение
1. Исключить диагноз ТЭЛА Исключен	<ul style="list-style-type: none"> КТ-АПГ. УЗДС вен нижних конечностей. Д-димер. АЧТВ. Фибриноген. МНО. Консультация сосудистого хирурга, кардиохирурга 	<ul style="list-style-type: none"> Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений, 2015. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению острой легочной эмболии, 2019
2. Исключить диагноз COVID-19-ассоциированного поражения сердечной мышцы Исключен	<ul style="list-style-type: none"> Тропонин ВЧ. КФК-МВ. NT-proBNP. ЭхоКГ. ЭКГ. Консультация кардиолога 	<ul style="list-style-type: none"> Российские клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность», 2020. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, 2018. Российские клинические рекомендации «Миокардиты», 2020. Опционально: <ul style="list-style-type: none"> омакор 4 г/сут; аторвастатин 40 мг/сут
3. Исключить диагноз сепсиса и бактериальной пневмонии Исключен	<ul style="list-style-type: none"> Анамнез назначения ГКС, моноклональных антител (оценка потенциального уровня иммуносупрессии). Прокальцитонин. Общий анализ крови. СРБ. ЭхоКГ. УЗИ органов брюшной полости. Посев крови и мочи 	<ul style="list-style-type: none"> Международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока, 2016. Клинические рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых», 2016
4. Исключить диагноз грибковой суперинфекции (кандидоз, аспергиллез) Исключен	<ul style="list-style-type: none"> Анамнез назначения ГКС, антибактериальных препаратов, моноклональных антител (оценка потенциального уровня иммуносупрессии). Оценка видимых слизистых. Посев крови и мочи, отделяемого с катетеров. ИФА на аспергиллез (<i>Ig Aspergilla fumigatis</i>) – опционально. РКТ органов грудной клетки 	<p>Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, 2016</p>
5. Исключить продолжительную гипервоспалительную реакцию («цитокиновый шторм») Исключен	<ul style="list-style-type: none"> ПЦР COVID-19. IgM COVID-19 (опционально). Ферритин. СРБ. Д-димер. ЛДГ. ИЛ-6 (опционально). РКТ органов грудной клетки 	<p>Ферритин >1000 мкг/л и/или СРБ >40 мг/л</p> <ul style="list-style-type: none"> Исключить вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз*. При подтверждении: этопозид 50 мг/м² 1 раз/нед ± гемодиализация/ плазмообмен. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, версия 12 (21.09.2021) <p>Ферритин <1000 мкг/л, но выше нормы и/или СРБ 10–40 мг/л</p> <ul style="list-style-type: none"> Барицитиниб 400 мг 1 раз/сут. Метилпреднизолон 1 мг/кг 2 раза/сут внутривенно ± гемодиализация/плазмообмен ± ГБО <p>Острофазовые показатели в норме; SpO₂ <95% при рентгенологическом паттерне КОП</p> <ul style="list-style-type: none"> Дексаметазон 8–16 мг/сут внутривенно. Ацетилцистеин 1200 мг/сут ± ГБО (рассмотреть вопрос о назначении антифибротических препаратов)

(Продолжение таблицы на следующей странице)

(Начало таблицы на предыдущей странице)

6. Декомпенсация Лечение в соответствии с текущими клиническими рекомендациями
коморбидных состояний

Исключен

Примечание: * – критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза: лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$ >7 дней; спленомегалия >3 см из-под края реберной дуги; цитопения в ≥ 2 линиях; гемоглобин <90 г/л, тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<1 \times 10^9/\text{л}$; гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия; триглицериды $>2,0$ ммол/л или $>3\text{SD}$, фибриноген $<1,5$ г/л; ферритин >500 мкг/л; sCD25 >2500 Ед/л; снижение активности НК-клеток; гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе.

Для установления диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза необходимо наличие 5 из 8 критериев. Важными дополнительными критериями служат умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ (>1000 МЕ/л) в сыворотке.

КТ-АПГ – компьютерная томография-ангиопульмонография; УЗДС – ультразвуковое доплеровское сканирование; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; тропонин ВЧ – высокочувствительный тропонин; КФК-МВ – креатинкиназа МВ; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа); ЭхоКГ – эхокардиография; ЭКГ – электрокардиограмма; СРБ – С-реактивный белок; УЗИ – ультразвуковое исследование; ГКС – глюкокортикостероиды; ИФА – иммуноферментный анализ; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ГБО – гипербарическая оксигенация; КОП – криптогенная организуемая пневмония.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020; 135(23): 2033–40. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2020060000>.
2. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. The Northwell COVID-19 research consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–59. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
3. Zhang H., Liao Y.-S., Gong J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. *Dig Liver Dis*. 2020; 52(10): 1076–79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2020.04.034>.
4. Lapostolle F., Schneider E., Vianu I. et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: The COVID-call study. *Intern Emerg Med*. 2020; 15(5): 813–17. <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02379-z>.
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomb C.M., Place S. et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020; 288(3): 335–44. <https://dx.doi.org/10.1111/joim.13089>.
6. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ*. 2020; 369: m1996. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1996>.
7. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020; 55(5): 2000547. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
8. Zhang J., Wang X., Jia X. et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(6): 767–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.012>.
9. Sudre C.H., Lee K.A., Ni Lochlainn M. et al. Symptom clusters in Covid-19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom Study App. *Sci Adv*. 2021; 7(12): eabd4177. <https://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abd4177>.
10. Rubio-Rivas M., Corbella X., Mora-Lujan J.M. et al. Predicting clinical outcome with phenotypic clusters in COVID-19 pneumonia: An analysis of 12,066 hospitalized patients from the Spanish registry SEMI-COVID-19. *J Clin Med*. 2020; 9(11): 3488. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9113488>.
11. NICE. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (date of access – 11.01.2021).
12. Rimmer A. Covid-19: Impact of long term symptoms will be profound, warns BMA. *BMJ*. 2020; 370: m3218. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3218>.
13. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
14. Ramos-Casals M., Brito-Zeón P., Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(6): 315–32. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-021-00608-z>.
15. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. 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, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(30): 993–98. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
16. Daher A., Balfanz P., Cornelissen C. et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020; 174: 106197. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>.
17. Rosales-Castillo A., Rios C.G.D.L., Garca J.D.M. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: Importance of follow-up. *Med Clin (Barc)*. 2021; 156(1): 35–36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.001>.
18. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6): 603–5. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
19. Mandal S., Barnett J., E Brill S. et al.; ARC Study Group. «Long-COVID»: A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021; 76(4): 396–98. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>.
20. Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>.

21. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020; 81(6): e4–e6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
22. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0240784. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
23. Milanese M., Corsic A.G., Bellofiore S. et al. Suggestions for lung function testing in the context of COVID-19. *Respir Med.* 2020; 177: 106292. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106292>. Online ahead of print.
24. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A. et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(2): 258–63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
25. Lambert N.J. & Survivor Corps. COVID-19 «Long Hauler» symptoms survey report. Indiana University School of Medicine; 2020. URL: <https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf> (date of access – 11.01.2021).
26. Cho R.H.W., To Z.W.H., Yeung Z.W. et al. COVID-19 viral load in the severity of and recovery from olfactory and gustatory dysfunction. *Laryngoscope.* 2020; 130(11): 2680–85. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.29056>.
27. Caronna E., Ballve A., Llauro A. et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020; 40(13): 1410–21. <https://dx.doi.org/10.1177/0333102420965157>.