

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
НАО «ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. МАРТА ОСПАНОВА»**



**Курмангалиев К.Б., Уразаева А.Б., Курмангалиева С.С.**

**ФАКТОРЫ РИСКОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ  
СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19  
(КАРТА РИСКОВ)**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**



**АКТОБЕ 2024**

**УДК 616-06:578.834.1(072)**  
**ББК 55.14я73**

Учреждение разработчик: НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» (и.о. Председателя Правления-Ректора, PhD, доцент Мусин Н.М.)

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

1. Руководитель кафедры микробиологии имени профессора М.М. Уразалина НАО «Медицинский университет Семей», д.м.н., доцент Рахимжанова Ф.С.
2. Руководитель кафедры внутренних болезней №1 НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова», к.м.н., доцент Базаргалиев Е.Ш.

**Курмангалиев К.Б., Уразаева А.Б., Курмангалиева С.С. Факторы рисков и прогнозирование развития состояния после COVID-19/ Методические рекомендации / – Актобе, 2024. – 51 с.**

В методических рекомендациях представлены факторы рисков и прогнозирование развития состояния после COVID-19, разработанные в рамках реализации научного проекта: «Влияние вакцинации на иммунитет у больных с состоянием после COVID 19 среди населения Казахстана», который финансировался Комитетом по науке Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP14870878) и выполнен в Западно-Казахстанском медицинском университете имени Марата Оспанова в 2022–2024 годах. В подготовке рекомендаций использованы современные литературные источники и результаты собственного проведенного научного исследования. Рекомендуются в качестве методического пособия для врачей практического здравоохранения, обучающихся медицинских организаций образования.

**УДК 616-06:578.834.1(072)**  
**ББК 55.14я73**

Утверждено и разрешено к печати решением Ученого совета НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова». Протокол № 1 (818) от 30 сентября 2024 г.

© Коллектив авторов, 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ.....	4
2.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	5
3.	ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19, ПОЛУЧЕННЫХ В ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА .....	11
4.	ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID 19.....	16
5.	ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID 19.....	20
6.	ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID 19.....	24
7.	ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID 19.....	31
8.	ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID 19.....	36
9.	ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID 19.....	38
10.	ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID 19.....	42
11.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	49

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Состояние после COVID-19, также называемый синдромом длительного COVID-19, Long-COVID инфекция – это термин, используемый для описания состояния, с которым сталкиваются пациенты, у которых появляются признаки и симптомы, развивающиеся во время или после заражения COVID-19 на протяжении 12 и более недель при исключении других патологий.

В октябре 2020 года Национальным Институтом Здоровья Великобритании (NICE) была предложена классификация течения COVID-19 инфекции, согласно которой в клиническую практику были введены следующие термины и определения:

- острый COVID-19 (с течением заболевания до 4-х недель);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (продолжительность от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (с продолжительностью свыше 12 недель, при исключении других патологий, течение меняется со временем, рецидивирует, затрагивает различные органы и системы).

Вслед за этим, были внесены дополнения в Международный классификатор болезней, травм и причин смерти МКБ-10:

- постковидный синдром — возникает у лиц после перенесенной коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.
- «Long Covid» — включает период симптоматики от 4-х недель и более (нередко используется как синоним постковидного синдрома или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, 2020). При этом, некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и Long Covid, считая первый осложнениями излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме.

Предложены новые коды МКБ-10:

- 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 с COVID-19. 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 Кавасаки, ассоциированного во времени с COVID-19.

До настоящего момента неясно, в каких случаях длительное течение инфекции связано с неполноценной элиминацией и возможной персистенцией вируса в организме пациента, а в каких случаях это связано с особенностями протекания воспалительного процесса. По крайней мере, уже сейчас известна особенность протекания воспалительного процесса, связанная с большой длительностью экссудативной фазы, достигающей максимума к концу 2 недели заболевания.

Таким образом, сложилась ситуация, когда врачи разных специальностей сталкиваются с клиническими проявлениями длительного течения инфекции и до настоящего времени не обеспечены методическими подходами к ведению таких пациентов. Дополнительная сложность связана с тем, что еще недостаточно проведенных полноценных клинических исследований,

однозначно свидетельствующих об эффективности тех или иных лечебных подходов. Поэтому в условиях реальной клинической практики в настоящее время превалирует симптоматический или синдромно-патогенетический подход 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.

Данные методические рекомендации являются обобщенным анализом полученных результатов исследования, проведенных в рамках реализации научного проекта: «Влияние вакцинации на иммунитет у больных с состоянием после COVID 19 среди населения Казахстана», который финансировался Комитетом по науке Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP14870878) и выполнен в Западно-Казахстанском медицинском университете имени Марата Оспанова в 2022 – 2024 годах.

## **2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

Пост COVID-19 синдром, Long Covid — является новой нозологической единицей, который уже внесен в международную классификацию болезней как «состояние после перенесенного COVID-19» [1,2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет Пост COVID-19 синдром как состояние, характеризующееся симптомами, влияющими на повседневную жизнь, такими как усталость, одышка и когнитивная дисфункция, которые возникают после вероятной или подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе. Симптомы обычно возникают через 3 месяца от начала острых симптомов COVID-19, длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.

Учитывая глобальный масштаб пандемии COVID-19, были предприняты неотложные меры по характеристике ПКС и разработке средств и методов прогнозирования. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 24 марта 2022 года во всем мире было зарегистрировано 472 816 657 подтвержденных случаев COVID-19, в том числе 6 099 380 случаев смерти [3].

Так, в Великобритании, было зарегистрировано 20,75 млн. человек с положительным результатом теста и 164 734 случаев смерти [4]. По оценкам Управления национальной статистики Великобритании (ONS), по состоянию на 2 января 2022 года 1,3 миллиона человек (2,1% населения страны), испытывали симптомы, которые сохранялись в течение более четырех недель после первого случая заболевания с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19), не объясненное чем-либо другим [5].

Согласно тому же отчету ONS, продолжающийся симптоматический ПКС отрицательно влиял на качество жизни 836 000 человек в Великобритании, при этом, у 244 тыс. опрошенных отмечалось ограничение трудоспособности.

### **Диагностические критерии и категории.**

До настоящего времени мировое научное сообщество так и не выработало единых подходов к определению терминов Пост COVID-19 синдром и Long Covid. Предполагается, что вирус, отвечающий за репликацию, исчезает максимум через месяц после возникновения симптомов, оставляя после себя долговременные последствия [8]. Тем не менее, сейчас многие исследования предполагают, что вирус 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 [9].

Это сложное состояние влияет на людей по-разному, причем наиболее распространенными симптомами являются одышка, кашель, учащенное сердцебиение, головные боли и сильная усталость. Однако симптомы обычно включают также боль или стеснение в груди, проблемы с памятью и концентрацией («мозговой туман»), проблемы со сном (бессонница), головокружение, покалывание, боль в суставах, депрессию и беспокойство, шум в ушах, боли в ушах, тошноту, диарею, боли в животе, потеря аппетита, высокая температура, головные боли, боль в горле, изменения обоняния или вкуса и сыпь [8]. Это новое состояние и из-за отсутствия проверенных инструментов для эффективной оценки и управления клиникой первичной медико-санитарной помощи и амбулаторные поликлиники перегружены из-за огромного количества пациентов, обращающихся за помощью с подобными симптомами [10].

Появляется все больше доказательств того, что наличие вакцины снижает риск развития синдрома после COVID-19 [11]. Однако механизмы заболевания, вызывающие пост COVID-19 синдром, неизвестны, и нет научно обоснованных вариантов лечения для облегчения симптомов или сокращения их продолжительности [12].

**Патофизиологические процессы, лежащие в основе развития состояния после COVID-19.** Выделяют несколько механизмов, оказывающих влияние на развитие 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 ACE1 и ACE2 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.

- Патофизиология 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 [13]. Кроме этого, выжившие после COVID-19, могут подвергаться повышенному риску вторичных инфекций, вызванных бактериальными, грибковыми (аспергиллез легких) или другими патогенами [14].
- Повреждение респираторного тракта обусловлено вирусозависимыми (включая поражение вирусом SARS-CoV-2 клеток альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток) и вирусонезависимыми механизмами (такими как иммунологическое повреждение, включая периваскулярное воспаление), которые совместно способствуют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера и экстравазации богатым белками экссудата в альвеолярное пространство [15].
- Диффузное повреждение альвеол с последующей организацией и очаговым фибропролиферативным диффузным поражением ткани легких наблюдается в поздние сроки COVID-19 [16]. Нередко отмечаются очаги пролиферации миофибробластов и фиброзно-кистозного перерождения легких. Этот процесс может быть спровоцирован провоспалительными цитокинами - интерлейкином-6 (IL-6) и трансформирующим фактором роста-β (TGF-β) [17] и в дальнейшем предрасполагать к бактериальной колонизации и последующей вторичной инфекции [18]. Свой вклад в поражение легких при лонг-ковиде и постковидном синдроме вносят также последствия микротромбоза и макротромбоза легочных сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая

микроангиопатия, наблюдающиеся у 20-30% пациентов с COVID-19 на фоне гипоксии, гипертрофии и гиперкоагуляции, активации комплемента, тромбоцитов, взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами, высвобождения провоспалительных цитокинов [19, 20]. Риск тромботических осложнений в период лонг-ковида и постковидного синдрома вероятно обусловлен продолжительностью и тяжестью гипертрофического состояния [2].

- Механизмы, обуславливающие сердечно-сосудистые осложнения при лонг-ковиде и постковидном синдроме, включают прямое воздействие вируса на клетки, снижение уровня активных ACE2 рецепторов, воспаление и иммунологический 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 [21].
- 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 [22].
- COVID-19 может также способствовать развитию аритмии из-за повышенного катехоламинергического состояния, связанного с провоспалительными цитокинами IL-6, IL-1 и фактором некроза опухоли- $\alpha$ , которые могут продлевать потенциалы действия желудочков путем модуляции экспрессии ионных каналов кардиомиоцитов [23]. Кроме этого, любая вирусная инфекция сама по себе приводит к синдрому постуральной ортостатической тахикардии и синусовой тахикардии в результате адренергической модуляции [24].
- Механизмы, способствующие развитию патологии нервной системы при COVID-19, могут быть также объяснены непосредственным воздействием вируса и нейровоспалением, тяжелым системным воспалением, микрососудистым тромбозом и нейродегенерацией [25-27]. Пока нет убедительных доказательств инфицирования нейронов SARS-CoV2. Однако SARS-CoV2 может вызывать изменения в паренхиме головного мозга и сосудах, возможно, воздействуя через гематоэнцефалический барьер и вызывая воспаление в нейронах, васкуляризирующихся сосудах головного мозга [28, 29].
- Кроме того, 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 [30]. 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 [31, 32].
- 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 [33,34], что предполагает возможность хронического повреждения нейронов.
- Постковидный «мозговой туман» у тяжелобольных пациентов с COVID-19 может быть связан с декондиционированием или посттравматическим стрессовым расстройством [35]. Однако сообщения о «мозговом тумане» после легкой формы болезни предполагают, что

дисфункция вегетативной нервной системы также может влиять на его развитие [36, 37]. Следует отметить, что долгосрочные когнитивные нарушения после перенесенного критического состояния встречаются у 20-40% пациентов [38].

- Эндокринные проявления после перенесенного COVID-19 могут быть последствиями прямого повреждения вирусом SARS-CoV2, дисрегуляции иммунной системы и воспаления, а также ятрогенных осложнений. Ранее существовавший диабет может впервые манифестировать во время острой фазы COVID-19 и, как правило, лечится безинсулиновыми препаратами, даже если изначально развивался диабетический кетоацидоз. Нет конкретных доказательств длительного повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы при COVID-19 [39].
- Есть данные, что экспрессия ACE2 и трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2), участвующей в проникновении SARS-CoV-2 в клетки на  $\beta$ -клетках и первичный дефицит инсулина, вероятно, наряду с резистентностью к инсулину, опосредованы такими факторами, как воспаление или реакция на инфекционный стресс [39]. До сих пор нет доказательств того, что диабет, связанный с COVID-19, может регрессировать 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, недостаточностью витамина D и прекращением приема антирезорбтивных или анаболических средств при остеопорозе в острый период болезни [40].
- Патология почек. SARS-CoV-2 был выделен из почечной ткани [41], и острый некроз канальцев является основной находкой, отмеченной при биопсиях почки [42]. 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 [43]. 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 развитию их повреждения [44].
- Патология желудочно-кишечного тракта. COVID-19 обладает потенциалом для воздействия на микробиом кишечника, включая обогащение условно-патогенными микроорганизмами и истощение полезных комменсалов [45, 46]. Способность микробиоты кишечника изменять течение респираторных инфекций (ось кишечник–легкие) была признана ранее при гриппе и других респираторных инфекциях [47]. В настоящее время проводятся исследования по оценке долгосрочных последствий COVID-19 для желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздраженного кишечника и диспепсию [2].
- Мультисистемный воспалительный синдром. Заболеваемость COVID-19 в эпицентрах весной 2020 года и выявление с интервалом после весеннего пика примерно через месяц проявлений мультисистемного воспалительного синдрома у пациентов с уже отрицательным результатом ПЦР, но положительными тестами на антитела, позволяют предполагать, что он является результатом искаженной реакции приобретенного иммунитета, а не острой вирусной инфекции [48].
- Понимание патофизиологии мультисистемного воспалительного синдрома может быть частично получено из патогенеза развития болезни Кавасаки и синдрома токсического шока, с возможными механизмами повреждения, связанными с иммунными комплексами, активацией комплемента, образованием аутоантител и массивным высвобождением цитокинов, связанных со стимуляцией суперантигенами Т-клеток [49].

Таким образом, патологическое воздействие вируса SARS-CoV2 на организм человека многогранно и отражается на его функционировании даже после перенесенного острого COVID-19. У одних пациентов проявления постковидного синдрома практически не выражены, у других, даже перенесших инфекцию в легкой форме, отмечаются долговременные последствия, влияющие на трудоспособность и качество жизни. Подход к профилактике и лечению 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.

В доступной литературе есть проведенные исследования, которые наблюдали развитие постинфекционных симптомов подобных пост COVID-19 синдрому задолго до развития пандемии COVID-19. Описаны случаи, когда коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), вызвал эпидемическую вспышку в 2002 году, которая началась в Гуандуне, на юго-востоке Китая, с более чем 8000 зарегистрированными случаями и 774 смертельными случаями [36]. Последующие исследования выживших после этой эпидемии показали, что у 50% перенесших инфекцию наблюдались утомляемость и нарушения сна в течение 12 месяцев [28], у 50% наблюдался синдром хронической усталости через четыре года, а у 25% исследованных клинически проявления соответствовали критериям синдрома миалгического энцефалита [34].

Клинические последствия полиорганной дисфункции были описаны в систематическом обзоре и метаанализе пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV, связанную с ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV). Через шесть месяцев после заражения у 27% испытуемых наблюдалось снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода и снижение физической работоспособности. Через 12 месяцев у трети пациентов наблюдались стойкие симптомы тревоги или депрессии, а у 39% наблюдалось посттравматическое стрессовое расстройство [48].

Имеются исследования, которые описывают сохранение психических нарушений не только в остром периоде SARS-CoV инфекции, но и в хронической фазе. Систематические обзоры и метаанализ психических проявлений, связанных с SARS/MERS и заболеванием SARS-CoV-2, показывают, что посттравматический стресс широко распространен в острой фазе (32%), за которым следует нарушение памяти (19%), раздражительность (12,8%), тревога (12,3%), бессонница (12%) и депрессия (19,5%). Метаанализ показал, что на этапе выздоровления распространенность посттравматического стрессового расстройства составляла 32,2%; депрессия – 14,9%; и тревожные расстройства — 14,8% [26]. *(Факторы риска синдрома пост-COVID-19 и дальнейшее использование медицинских услуг в Восточной Англии).*

Нет также единого мнения в определении постковидного периода COVID-19. Некоторые авторы [13,16] предполагают, что подострый период начинается через три недели после появления симптомов, поскольку средняя продолжительность положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) у симптоматических субъектов оценивается в 24 дня [17]. Было предложено, чтобы у госпитализированных пациентов постострый период начинался во время выписки из больницы [16]. Аmenta и соавт. предложили разделить проявления постковидной инфекции COVID-19 на три категории:

- 1) остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции SARS-CoV-2;
- 2) симптомы, обусловленные дисфункцией одного или нескольких органов, которые сохраняются после первоначального выздоровления
- 3) новые симптомы или синдромы, возникающие после легкой или бессимптомной инфекции. Категории 1 и 2 не будут взаимоисключающими [13].

В Кокрейновском систематическом обзоре реабилитации пациентов с персистирующим COVID-19 2020 года используются четыре различные категории в отношении синдрома после COVID-19:

- 1) симптомы, сохраняющиеся после острой фазы, и их лечение;
- 2) симптомы, связанные с новым заболеванием;
- 3) симптомы с поздним началом, следствие COVID-19, возникающие в конце острой фазы, и г) влияние на предыдущую патологию или инвалидность [18].

В декабре 2020 года Национальный институт здравоохранения и передового опыта Великобритании (NICE) опубликовал руководство по долгосрочным последствиям COVID-19 [19]. В этом руководстве проводится различие между острым COVID-19 (признаки и симптомы COVID-19 длятся до четырех недель), продолжающимся симптоматическим COVID-19 (признаки и симптомы COVID-19 длятся от четырех до 12 недель) и пост COVID-19 синдромом. Руководство NICE определяет пост COVID-19 синдром как: набор признаков и симптомов, которые развиваются во время или после инфекции, совместимой с COVID-19 (предыдущая история COVID-19, подтвержденная ПЦР, не является необходимой для его диагностики); длительностью заболевания более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом. Симптомы часто могут накладываться друг на друга, колебаться и изменяться с течением времени, иногда в форме обострений, и поражать любую систему организма, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную, неврологическую, скелетно-мышечную, метаболическую, почечную, дерматологическую, отоларингологическую и, кроме того, гематологическую системы, что может привести к психическим проблемам, генерализованной боли, усталости и стойкой лихорадке (Таблица 1).

Таблица 1- Симптомы посткоронавирусного синдрома, классифицированные по системам

1. Респираторные симптомы	Кашель Одышка
2. Сердечно-сосудистые симптомы	Боль в груди Угнетение Сердцебиение
3. Неврологические симптомы	Головная боль Головокружение Звон в ушах Потеря вкуса и/или запаха Нарушение сна Парестезия Мышечные боли Когнитивные симптомы «Мозговой туман» Проблемы с памятью Проблемы с концентрацией Психиатрические симптомы Беспокойство Депрессия
4. Желудочно-кишечные симптомы	Боль в животе Тошнота Диарея Анорексия

5. Системные симптомы	Усталость Высокая температура Боль Артралгии Боль в ушах и горле
-----------------------	--

### 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19, ПОЛУЧЕННЫХ В ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

Общее количество исследованных составило 466 чел. Из них, вакцинированных – 249 человек; не вакцинированных – 217 человек.

В таблице 2 представлены характеристики исследованных лиц группы.

Таблица 2 – Характеристика группы в зависимости от демографических и физиологических показателей.

Вакцинированная группа (n - 249)				
Переменные	Минимальный	Средний	Максимальный	Стандартное отклонение
Возраст	19	41,62	73	14,086
ЧДД	15	17,79	20	1,388
Сатурация	78	97,30	99	2,000
ЧСС	58	75,10	95	6,135
Рост, см	145	165,90	195	7,476
Вес, кг	43	67,20	170	14,062
ИМТ	15,00	24,7324	58,14	5,01993
Температура тела	35,2	36,527	37,7	,2128

Не вакцинированная группа (n - 217)				
Переменные	Минимальный	Среднее	Максимальный	Стандартное отклонение
Возраст	20	48,83	76	14,936
ЧДД	15	17,91	22	1,444
Сатурация	90	96,99	100	1,846
ЧСС	58	75,91	100	6,461
Рост, см	148	164,92	183	6,838
Вес, кг	46	70,41	140	14,692
ИМТ	18,00	25,7035	57,50	5,15645
Температура тела	35,7	36,504	37,7	,2160

Как видно из представленных таблиц, средний возраст среди вакцинированных составил 41 лет; в группе не вакцинированных – 48 лет. В обеих группах не выявлено расхождений среди физиологических показателей: ЧДД в среднем 17 в 1 минуту; сатурация – 97%; ЧСС – 75 ударов в 1 минуту; температура тела – 36,5.

При изучении роста и веса наблюдаемых, выявлено, что среди не вакцинированных преобладают люди с избыточным весом: индекс массы тела (ИМТ) – 25,7; в тоже время, средний ИМТ у вакцинированных лиц составил – 24,7.

При обследовании пациентов, исходя из жалоб, анамнеза заболевания, жизни, объективных данных и данных лабораторно-инструментальных исследований были выделены ведущие клинические варианты состояния после COVID-19.

При анализе ведущих клинических вариантов, наиболее часто наблюдались следующие сочетания клинических вариантов:

- респираторный (кашель, одышка), неврологический (головная боль, нарушение сна), психопатологический (беспокойство, снижение памяти);
- ревматологический (мышечные, суставные боли), дерматологический (выпадение волос), неврологический (слабость в коленях, онемение);
- респираторный (боль в груди, сухой кашель), неврологический (нарушение вкуса, обоняния), гастроинтестинальный (нарушение аппетита, диарея), психопатологический (беспокойство, тревожность).

Необходимо отметить, что чаще всего состояние после COVID-19 имеет разнообразные симптомы, поражающие несколько систем одновременно, тем не менее, при глубоком анализе, мы выделили основные, ведущие варианты: неврологический, психопатологический дерматологический, респираторный, ревматический.

В группе вакцинированных больных наиболее часто встречался неврологический вариант – 58 (59,79%) больных, затем дерматологический – 37 (38,14%), ревматологический – 23 (23,71%), психопатологический – 33 (34,02%) и респираторный – 29 (29,89%) больных.

Аналогично, те же клинические варианты встречались в группе невакцинированных больных.

В таблице 3 представлена достоверность различий в возникновении клинических вариантах в группе вакцинированных и не вакцинированных больных.

Таблица 3 – Клинические варианты в группе вакцинированных и невакцинированных больных

Клинические варианты	Вакцинированные n=249 Абс (%)	Невакцинированные n=217 Абс (%)	p
Респираторный	23 (23,71%)	35 (36,84%)	0,048
Кардиальный	3 (3,09)	10 (10,52%)	0,040
Гастроинтестинальный	9 (9,27%)	17 (17,89%)	0,081
Ренальный	8 (8,24%)	14 (11,57%)	0,440
Эндокринный	1 (1,03%)	5 (5,26%)	0,092
Неврологический	58 (59,79%)	72 (75,78%)	0,035
Ревматологический	23 (23,71%)	36 (37,89%)	0,033
Психопатологический	33 (34,02%)	47 (49,47%)	0,030
Дерматологический	37 (38,14%)	53 (55,78%)	0,014

Как можно заметить из таблицы, наибольшая достоверность различий в группах вакцинированных и невакцинированных больных выявлена при дерматологическом (p=0,014), неврологическом (p=0,035), психопатологическом (p=0,030), ревматологическом (p=0,033), вариантах состояния после COVID-19.

Центр США по контролю и профилактике заболеваний использует термин «Состояние после COVID» для описания любого расстройства или изменения здоровья, которое сохраняется более четырех недель после заражения SARS-CoV-2 [20] и выделяет три подтипа:

- 1) Персистирующий COVID, который определяется как серия симптомов, которые сочетаются в разных пропорциях и длятся несколько недель или месяцев и могут также поражать людей, перенесших легкую форму COVID или даже протекавших бессимптомно. Основными симптомами являются: утомляемость, трудности с мышлением или концентрацией внимания (так называемый «мозговой туман»), головная боль, потеря вкуса или обоняния, головокружение при стоянии, сердцебиение, одышка, кашель, боли в мышцах или суставах, беспокойство и/или депрессия, лихорадка и симптомы, которые ухудшаются после физической или умственной деятельности.

- 2) Симптомы, возникающие в результате поражения нескольких органов, таких как сердце, легкие, почки, кожа и нервная система. В эту категорию также входят так называемый мультисистемный воспалительный синдром и другие аутоиммунные заболевания.
- 3) Последствия лечения COVID-19 или длительной госпитализации, которые включают пост-реанимационное отделение (пост-ОРИТ) или синдром «критически больного пациента», при котором у большого процента пациентов наблюдаются сильная утомляемость и мышечная слабость, полинейропатия, когнитивные изменения, влияющие на устойчивое и рассеянное внимание, кратковременную память, исполнительные функции и замедленность обработки информации, а также симптомы посттравматического синдрома: травматический стресс, боль, тревога и депрессия [20].

Однако, предложенные категории подверглись критике, поскольку естественное течение пост COVID синдрома неизвестно; неизвестны также патогенетические механизмы возникновения новых симптомов, появляющихся через несколько месяцев после заражения; кроме того, определение времени появления и/или персистенции клинических признаков и симптомов является произвольным и нейropsychологические аспекты не оценивались стандартизированным образом во многих исследованиях.

#### **Эпидемиологические данные.**

Исследование коронавирусной инфекции, опубликованное Управлением национальной статистики Великобритании, собрало случайные данные из репрезентативных выборок населения в сообществе [4]. Согласно этому опросу, у 20% людей, перенесших COVID-19, симптомы продолжались более пяти недель, а у 10% — более 12 недель. Таким образом, у 300 000 человек симптомы продолжались от пяти до 12 недель [4]. Управление национальной статистики Великобритании обновило свои данные в марте 2021 года [21] и, по оценкам, у 1 100 000 человек в Великобритании были «стойкие симптомы COVID-19», продолжающиеся более четырех недель. Симптомы продолжались более 12 недель у 65% и ограничивали повседневную активность у 20% исследованных лиц [21]. По данным Британского национального института медицинских исследований, у 20–30% людей, которые не были госпитализированы в острой фазе, через месяц появился хотя бы один симптом пост COVID синдрома, а через три месяца такие симптомы наблюдались у 10% [22]. Кроме того, у 12% детей в возрасте от 2 до 11 лет и 14,5% в возрасте от 12 до 16 лет наблюдались симптомы усталости, кашель, головные боли, мышечные боли, потеря вкуса или обоняния через пять недель после заражения COVID-19.

В Таблице 4 представлены некоторые наиболее известные описательные исследования, проведенные в Китае, Европе и США [23–30].

Таблица 4. Примеры описательных исследований пост COVID-19 синдрома.

Авторы	Кол-во исследованных	Методология исследования	Время (дни)	Распространенность	Наиболее распространенные симптомы
Halpin et al	100	Телефонный опрос	48	60-72%	Усталость (72%), одышка (65%), стресс (47%)
Garrigues et al	120	Телефонный опрос	110	55%	Усталость (55%), одышка (42%), проблемы с памятью (34%)
Tenforde et al	292	Телефонный опрос	14-21	94%	Кашель (43%), утомляемость (35%), одышка (29%)
Carvalho-Schneider et al	150	Телефонный опрос	30-60	66%	Астения (40%), одышка (30%), аносмия (23%)

Carfi et al	143	В клинике	60	87%	Утомляемость (53%), одышка (43%), артралгия (22%)
D'Cruz et al	110	В клинике	60	89%	Утомляемость (68%), сон (57%), одышка (44%)
Townsend et al	153	В клинике	75	62%	Усталость (48%)
Moreno-Pérez et al	272	В клинике	77	51%	Утомляемость и одышка (35%), anosmia (21%), артралгия (20%)
Venturelli et al	767	В клинике	81	51,4%	Усталость и одышка (51%), посттравматический стресс (30,5%)

Результаты показывают, что в исследовании с помощью телефонного опроса (пациенты с легкой формой COVID-19) опрошено 292 молодых пациента (средний возраст 42,5 лет) через 16 дней после постановки диагноза. Из них, 35% лиц с симптомами сохранялись в последующие 2-3 недели [23]; при этом, основными симптомами были кашель, усталость и одышка. В другом исследовании, у 150 пациентов с легкой формой COVID-19, проведенном через два месяца, у более чем половины опрошенных наиболее распространенными жалобами были астения (40%), одышка (30%) и anosmia (23%) [24]. Townsend et al в исследовании 153 пациентов обнаружили, что 62% пациентов не полностью выздоровели, а 47% страдали от усталости через 75 дней после выписки [25]. Авторы пришли к выводу, что хроническое ухудшение здоровья после COVID-19 не связано с тяжестью исходного заболевания или частотой респираторных осложнений.

Исследования пациентов, которым потребовалась госпитализация, сообщают о стойких симптомах с течением времени. Garrigues et al обследовали 120 пациентов, поступивших в отделение COVID-19 через 110 дней после начала заболевания. Наиболее часто описываемыми симптомами были утомляемость (55%), одышка (42%), потеря памяти (34%), трудности с засыпанием (31%), проблемы с концентрацией внимания (28%) и значительное ухудшение качества жизни, измеряемое по шкале EuroQol-5D (*шкала Европейского качества жизни - 5 измерений*) [26].

В другом исследовании с участием 100 пациентов, которым потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, через 7 недель после выписки были описаны многочисленные симптомы: усталость, одышка, боль, кашель, дисфагия, тревога/депрессия, симптомы посттравматического стресса и проблемы с концентрацией/памятью [27]. Распространенность симптомов после COVID-19 была выше у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, по сравнению с пациентами, находящимися в палате: утомляемость (72% против 60,3%), одышка (65,6% против 42,6%), посттравматический стресс (46,9% против 23,5%), расстройство внимания и памяти (52% против 33,8%), а также нарушения глотания и речи (68,7% против 42,6%).

В проспективном наблюдательном исследовании D'Cruz и соавт. проведен анализ 119 пациентов через 60 дней после выписки по поводу тяжелой пневмонией. Выявлено, что только у 11% не было хронических симптомов [28]. 68% имели постоянную усталость; 57% - нарушения сна; 25% - симптомы посттравматического стресса; 39% - одышку или постоянный кашель. Имеются также исследования 143 пациентов, госпитализированных с COVID-19: у 87% выписанных пациентов наблюдались симптомы пост COVID-19 синдрома через два месяца после выписки; 40% сообщили о снижении качества жизни; усталость сохранялась более чем у 50% через 60 дней после появления симптомов [29]. Другое поперечное исследование,

проведенное в Милане с участием 105 пациентов, выписанных из больницы после пневмонии, вызванной COVID-19, выявило наличие стойких соматических симптомов (52%) в период от одного до трех месяцев после выписки; тревогу (29%) и когнитивные жалобы (17%). [7].

В проспективном исследовании ученых Китая, проведенном в Ухане, 538 пациентов были обследованы через три месяца после выписки из больницы: результаты показали, что наиболее распространенными хроническими симптомами были алопеция (28,6%), усталость (28%), потливость (23,6%) и нарушения сна (18%) [31].

В Испании проведен анализ 274 пациентов с COVID-19 (24% - с легкой формой заболевания; 65,7% — с тяжелой формой) через 10–14 недель после начала заболевания [31]. Выявлено, что у 51% пациентов наблюдались признаки пост COVID-19 синдрома, причем, наиболее распространенными симптомами были одышка и усталость (35%) и неврологические симптомы: головная боль и когнитивные жалобы (12%). У 25% обследованных лиц наблюдались отклонения при спирометрии или рентгенографии грудной клетки [32].

Помимо физических или когнитивных симптомов, развитие пост COVID-19 синдрома влияет на качество жизни [26, 29], может привести к частичной или полной потере трудоспособности [33]. Группа наблюдателей из 38 больниц Мичигана (США) обследовала 1648 пациентов через 60 дней после выписки из больницы. Из них, треть пациентов умерла в больнице или во время последующего наблюдения и только 488 пациентов смогли пройти телефонный опрос. Из них 58% респондентов сообщили о новых или ухудшающихся трудностях в повседневной жизни, а также о физических и эмоциональных симптомах (97,5%) и финансовых потерях (26,6%). При этом, среди тех, кто ранее работал, 66,6% не вернулись на прежнюю работу [33].

#### Особенности эпидемиологических данных, полученных в ходе реализации проекта.

Таблица 5. Демографические данные лиц с проявлением постковидного синдрома

Переменные	Пол		Образование				Вид деятельности			
	муж	жен	высшее	среднее	средне-специальное	без образования	работающий	неработающий	студент	Пенсионер
Вакцинированные (n 249)	49 10,5%	200 42,9%	145 31,1%	29 6,2%	72 15,5%	3 0,6%	207 44,4%	16 3,4%	12 2,6%	14 3%
Невакцинированные (n 217)	43 9,2%	174 37,3%	109 23,4%	38 8,2%	69 14,8%	1 0,2%	142 30,5%	27 5,8%	4 0,9%	44 9,4%
	p 0,97 ОШ 0,639 – 1,593									

Как видно из представленной таблицы, по половому различию среди лиц, получивших вакцину (n 249): 49 (10,5%) человек составили лица мужского пола; 200 (42,9%) женского пола. Среди не вакцинированных лиц (n 217): 43 (9,2%) человек составили лица мужского пола; 174 (37,3%) женского пола. При этом, в обеих группах (вакцинированных и не вакцинированных) в группе лиц с развившимся состоянием после COVID-19 преобладают лица женского пола (80,3%). Можно предположить, что население вакцинируется независимо от половой принадлежности. В тоже время, так как большую часть числа выборки составляют женщины,

можно говорить о преимущественном проявлении состояния после COVID-19 преимущественно у лиц женского пола.

В группе вакцинированных преобладают лица с высшим образованием — 145 (31,1%) и сравнимо с группой не вакцинированных лиц — 109 (23,4%). Можно предположить, что уровень образования общества не является показателем согласия на проведение вакцинации.

По виду деятельности выявлено, что, среди обучающихся большая часть предпочла получить вакцину – 2,6% против 0,9% в группе, не получивших вакцину. Касательно контингента лиц пенсионного возраста, напротив, лиц, получивших вакцину более чем в 3 раза больше тех, кто не вакцинировался (9,4% против 3,0%).

В таблице 6 представлены данные результатов диагностики COVID-19 с использованием ПЦР-теста.

Таблица – 6 .

Переменные	ПЦР-тест			Вероятный COVID-19		
	да	нет	неизвестно	да	нет	неизвестно
Вакцинированные (n 249)	79 17%	133 28,5%	37 7,9%	161 34,5%	48 10,3%	40 8,6%
Невакцинированные (n 217)	118 25,3%	75 16,1%	24 5,2%	166 35,6%	29 6,2%	22 10,1%
	p 0,000			p 0,020		

Установлено, что ПЦР-тест в группе вакцинированных оказался положительным у 79 (17%) человек; среди не вакцинированных – у 118 (25,3%) человек.

При развитии состояния после COVID-19 ПЦР-тест оказался положительным у 327 (70,2%) лиц. Из них, в группе вакцинированных – у 161 (34,5%) человек; в группе не вакцинированных – у 166 (35,6%) человек. При сравнении двух групп, отсутствие диагноза COVID-19 отмечалось больше у 19,3% вакцинированного контингента, в то время, как среди невакцинированных не было выявлено у 13,4% обследованных.

#### 4. ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19

Этиопатогенез пост COVID-19 синдрома является многофакторным, учитывая широкий спектр клинических проявлений [40]. Данный синдром представляет собой сложную и неоднородную структуру, в которой может существовать множество факторов, вызывающих определенные синдромы и развитие симптомокомплекса (таблица 7).

Таблица 7. Факторы, влияющие на развитие пост COVID-19 синдрома.

1. Остаточные симптомы, сохраняющиеся после острой фазы инфекции.
2. Множественные повреждения органов/последствия, сохраняющиеся после первоначального выздоровления. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Миокардит/сердечные аритмии</li> <li>• Пневмония/легочный фиброз</li> <li>• Тромбоэмболия</li> <li>• Хроническая болезнь почек</li> <li>• Поражение центральной нервной системы: инсульт, энцефалопатия, криз.</li> </ul>
3. Последствия длительной госпитализации или интубации. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Постинтенсивный синдром</li> </ul>

4. Последствие остаточного воспаления. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Васкулит</li> <li>• Аутоиммунитет</li> </ul>
5. Ухудшение предшествующих сопутствующих заболеваний.
6. Синдром хронической усталости/миалгический энцефалит.
7. Посттравматическое стрессовое расстройство.
8. Психосоциальный эффект заключения/социальной изоляции

Данные факторы риска пост COVID-19 синдрома включают тяжесть заболевания (необходимость госпитализации или госпитализации в отделение интенсивной терапии) или необходимость искусственной вентиляции легких в острой фазе [27], возраст (старше 50 лет), пол (женский) и сопутствующие заболевания (астма или предшествующие респираторные заболевания, ожирение и повышенный индекс массы тела) [39]. Диабет, гипертония, онкологические заболевания и иммуносупрессия также являются факторами риска тяжести и смертности в острой фазе COVID-19, однако на сегодняшний момент нет убедительных доказательств их связи с развитием пост COVID-19 синдрома.

Характерной чертой пост COVID-19 синдрома является появление новых симптомов, которые могут меняться с течением времени. Для объяснения этого факта были предложены различные гипотезы:

- наличие дефектного иммунного ответа со стороны хозяина, что способствовало бы репликации вируса в течение более длительного времени;
- наличие системного повреждения, вторичного по отношению к чрезмерной воспалительной реакции или изменению иммунной системы (синдром цитокинового шторма);
- наличие физических (физическое ухудшение) или психических/психосоциальных последствий (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, последствия заключения или социальной изоляции);
- повторное заражение тем же или другим вариантом SARS-CoV-2 (менее вероятно) [40, 41].

По данным Д.В. Байхумамбетова с соавт. (2021) среди основных патофизиологических механизмов острого COVID-19 выделяются следующие:

- непосредственное токсическое действие вируса;
- повреждение эндотелия сосудов;
- нарушение регуляции иммунной системы и стимуляция гиперовоспалительного ответа;
- гиперкоагуляция с последующим микротромбозом *in situ* и макротромбозом;
- дезадаптация работы ангиотензин-превращающего фермента-2.

Частичное сходство проявлений пост COVID-19 синдрома с последствиями других респираторных заболеваний, таких как тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS), может быть объяснено филогенетическим сходством между патогенными коронавирусами. Патофизиология ПКС у пациентов, перенесших интенсивную терапию, наряду с микрососудистыми тромбозами и ишемией включают травмы ствола мозга и метаболические изменения, развивающиеся у больных в критическом состоянии. Поскольку повреждение как периферических, так и центральных нервов может быть персистирующим, а регенерация ткани происходит медленно и крайне редко, повреждение ствола мозга также может иметь долгосрочные последствия [42].

Еще одним из факторов развития пост COVID-19 синдрома исследователи считают длительную персистенцию SARS-CoV-2 в организме человека, которая описана для целого ряда

респираторных вирусов, включая SARS-CoV и MERS-CoV. В одном из ранних исследований, проведенных Zhou F. и соавт. (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 составил в этом исследовании 37 дней [5].

В работе Carmo A. и соавт. (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. и соавт. (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. и соавт. (2020) проанализировали данные 22 пациентов с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19. Несмотря на клиническое выздоровление и положительную динамику, 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 дней, максимальный – 112 дней [9].

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 пост COVID-19 синдрома. В частности, опубликован обзор данных, согласно которым Т-клеточная дисфункция может способствовать развитию долгого ковида, патофизиология которого очень сходна с аутоиммунными заболеваниями [48]. Это подтверждается результатами аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, у которых в легких и других органах были обнаружены инфильтраты с высокой концентрацией CD8 $\beta$  Т-лимфоцитов, которые являются одними из важнейших медиаторов аутоиммунных реакций [47].

Достаточно неожиданно у 15-20% пациентов с COVID-19 были выявлены нарушения функции щитовидной железы [48]. Учитывая тесную связь щитовидной железы и Т-клеточно-опосредованных аутоиммунных реакций, возможна роль патологии щитовидной железы в патогенезе пост COVID-19 синдрома [45,46].

Имеются исследования, которые показывают, что воспалительная реакция при остром COVID-19 может затронуть эндотелий сосудов (эндотелит), миокард (миокардит) и центральную нервную систему (нейровоспаление), а также другие системы [42]. Обостренная воспалительная реакция может усугубить предшествующие патологии, а также способствовать тромботическим осложнениям. Посмертные исследования подтвердили наличие тяжелого повреждения эндотелия, микроангиопатии и тромботических явлений, поэтому повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция могут играть дополнительную роль [43, 44].

Имеет место нарушение регуляции иммунной системы и эффект, вызванный иммунным ответом, может ухудшить симптомы. С чрезмерной системной воспалительной реакцией связано несколько факторов, включая воздействие высокой вирусной нагрузки, наличие сопутствующих заболеваний и степень иммунокомпетентности человека, перенесшего COVID-19. Иными словами, не разрешившееся воспаление может быть одним из факторов развития пост COVID-19 синдрома и объясняет такие характерные его симптомы как миалгия, артралгия, утомляемость. При этом необходимо иметь в виду, что хроническая усталость является не только признаком воспаления, но и нарушений мозгового кровообращения, дисфункции вегетативной нервной системы, что также может иметь значение в патогенезе синдрома [23].

Другой причиной длительного воспалительного процесса может быть патология желудочно-кишечного тракта. Известна способность SARS-CoV-2 эффективно размножаться в клетках желудка и кишечника ввиду высокой экспрессии рецепторов ACE2, что у 10–20% пациентов приводит к гастроинтестинальной форме клинической манифестации COVID-19 [29, 33]. Важно понимать, что те же симптомы со стороны органов пищеварения (тошнота, рвота, диарея и др.) наблюдаются у пациентов с долгим ковидом [18]. 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 может играть определенную роль в поддержании хронического воспаления [34].

### Факторы риска и патогенетические механизмы развития состояния после COVID-19 по результатам собственных исследований.

В таблице 8 представлены данные по наличию хронических и сопутствующих заболеваний у обследуемой группы лиц.

Артериальная гипертензия преобладала у лиц не вакцинированной группы: 31,8% против 17,3% в вакцинированной группе. Бронхиальная астма встречалась в 3 раза больше у лиц не вакцинированной группы: 3,7% против 0,4% в вакцинированной группе. Хронические заболевания легких почти в 3 раза чаще встречаются у лиц не вакцинированной группы: 11,5% против 4,8% вакцинированной группы. Хронические заболевания почек выявлены в обеих группах почти в одинаковом количестве: 7,2% у вакцинированной группы и 8,3% в не вакцинированной группе. По хроническим заболеваниям печени большого размаха в процентном соотношении обеих групп не отмечается: 0,8% у вакцинированной группы и 1,8% в не вакцинированной группе. Эндокринные заболевания в виде сахарного диабета наиболее часто встречалась в группу не вакцинированных лиц: 11,1% против 2,8% в не вакцинированной группе. Другие эндокринные заболевания (расстройство щитовидной железы, поджелудочной железы) так же преобладали в группе не вакцинированных лиц: 10,6% против 5,2% в вакцинированной группе. Ишемическая болезнь сердца в 10 раз чаще отмечается у лиц из группы не вакцинированных: 10,1% против 1,2% в вакцинированной группе.

Другие заболевания в виде злокачественных новообразований отмечена в 1 случае среди вакцинированных лиц и в 4 случаях среди не вакцинированных лиц.

Таблица – 8. Наличие хронических заболеваний и показатели ОШ у лиц с пост COVID-19 синдромом

Переменные	АГ	Бронхиальная астма	Хронические заболевания легких	Хронические заболевания почек	Хронические заболевания печени	СД	Злокачественные новообразования	ИБС	Эндокринные заболевания
Вакцинированные (n 249)	43 17,3%	1 0,4%	12 4,8%	18 7,2%	2 0,8%	7 2,8%	1 0,4%	3 1,2%	13 5,2%
Не вакцинированные (n 217)	69 31,8%	8 3,7%	25 11,5%	18 8,3%	4 1,8%	24 11,1%	4 1,8%	22 10,1%	23 10,6%
	p 0,000 ОШ 2,156 1,445 – 3,452	p 0,010 ОШ 3,896 1,178 – 76,518	p 0,008 ОШ 3,759 (1,259 – 5,252)	p 0,667 ОШ 1,161 (0,588– 2,292)	p 0,320 ОШ 2,319 (0,421 – 12,788)	p 0, 000 ОШ 4,299 (1,814 – 10,189)	p 0,132 ОШ 4,657 (0,517– 41,988)	p 0,000 ОШ 9,251 (2,729– 31,366)	p 0,030 ОШ 2,152 (1,062– 4,361)

Если сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного риска можно заметить, что шансы обнаружить фактор риска развития пост COVID-19 синдрома больше наблюдаются в группе не вакцинированных лиц. Так, шансы развития состояний после COVID-

19 более вероятны при наличии артериальной гипертензии (в 2,1 раза); при бронхиальной астмы (в 3,8 раза); при хронических заболеваний легких (в 3,7 раза); при хронических заболеваниях почек (в 1,2 раза); при хронических заболеваниях печени (в 2,3 раза); при наличии сахарного диабета (в 4,3 раза); при злокачественных новообразованиях (в 4,6 раза); при ИБС (в 9,2 раза) и при других эндокринных заболеваний (в 2,1 раза). При этом наблюдаемая зависимость является статистически значимой везде, кроме при хронических заболеваниях почек, при хронических заболеваниях печени и при злокачественных новообразованиях.

## 5. ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19

По нашим данным, наиболее часто регистрируемыми респираторными симптомами при COVID-19 синдроме являлись:

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

Данные *анамнеза* указывали на наличие подтвержденного или вероятного случая острого COVID-19, изучался характер и тяжесть предыдущих и текущих симптомов, время появления и продолжительность симптомов с момента начала острого COVID-19. Немаловажную роль играло наличие хронических бронхолегочных заболеваний в анамнезе.

При *физикальном обследовании* оценивалось общее состояние пациентов, измерение температуры тела, проводилась аускультация и перкуссия легких, подсчет ЧДД, определение SpO<sub>2</sub> (Таблица 9).

Таблица 9 - Обобщенные данные основных исследований симптомов COVID-19 синдрома (> 4 нед., 8 нед., 12 нед.)

Признаки и симптомы COVID-19 синдрома		Частота симптомов при COVID-19 синдроме		
		4 неделя	8 неделя	12 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%
Отоларингологические	Ринорея	28%	15%	-
	Боль в горле	15%	9%	-
	Аносмия	56%	25%	16%
	Нарушение вкуса	50%	10%	9%
	Аносмия/ нарушение вкуса	9%	23%	7%

В таблице 10 представлены результаты сравнительной оценки групп исследуемых по частоте выявления риска поражения дыхательной системы при развитии состояния после COVID-19.

Таблица 10 – Сравнительные данные и показатели ОШ респираторного варианта в пост COVID-19 периоде

Переменные	Дыхательный дискомфорт	Одышка	Кашель	Кашель с мокротой	Сухой кашель	Боль в груди
Вакцинированные (n 249)	33 13,3%	21 8,4%	55 22,1%	21 8,4%	35 14,1%	9 3,6%
Невакцинированные (n 217)	52 24%	47 21,7%	42 19,4%	20 9,2%	31 14,3%	17 7,8%
	p 0,003 ОШ 2,063 (1,275-3,377)	p 0,000 ОШ 3,002 (1,729-5,210)	p 0,468 ОШ 0,847 (0,539-1,329)	p 0,766 ОШ 1,102 (0,580-2,093)	p 0,943 ОШ 1,019 (0,605-1,717)	p 0,048 ОШ 2,267 (0,989-5,195)

Переменные	Аускультативные данные		Наличие хрипов		R-графия грудной клетки	КТ грудной клетки
	везикулярное	жесткое	не имеются	имеются	прошли	прошли
Вакцинированные (n 249)	238 95,6%	11 4,4%	248 99,6%	1 0,4%	58 23,3%	4 1,6%
Не вакцинированные (n 217)	209 96,3%	8 3,7%	210 96,8%	7 3,2%	66 30,4%	12 5,5%
	p 0,691 ОШ 0,828 (0,327-2,098)		p 0,019 ОШ 8,267 (1,009-67,733)		p 0,083 ОШ 1,439 (0,953-2,174)	p 0,020 ОШ 3,585 (1,139-11,286)

Результаты проведенных исследований показали, что если сравнить группы вакцинированных и не вакцинированных, то нет особого различия в процентном соотношении среди тех, у кого отсутствует респираторный вариант (80,3% и 79,7% соответственно). Дыхательный дискомфорт, одышкой, болью в груди страдают в основном люди, вошедшие в группу невакцинированных лиц. Наличие кашля отмечается в обеих группах в равных долях; при этом наиболее часто отмечался сухой кашель без отделения мокроты. При осмотре пациента аускультативно, жесткое дыхание отмечается в обеих группах (4,4% и 3,7% соответственно), хрипы наблюдались в единичных случаях, в большинстве – у лиц невакцинированной группы.

Рентгенографическое исследование грудной клетки прошли 26,6% обследуемых лиц; в 3,4% случаев для уточнения патологии потребовалось выполнение компьютерной томографии (чаще у лиц не вакцинированной группы).

Отношение шансов для оценки связи в группах обследованных лиц и фактором риска развития респираторных осложнений показало, что вероятность развития респираторных осложнений у лиц не вакцинированной группы чаще чем у лиц вакцинированной группы: вероятность развития дыхательного дискомфорта в 2 раза чаще; вероятность развития одышки – в 3 раза чаще (имеются статистически значимые различия). Вероятность развития кашля в 1,1 раза, болевых ощущений в грудной клетке – в 2,2 раза чаще (статистически значимых различий нет).

При наличии у пациента одышки проводилась оценка толерантности к физической нагрузке по шкале Борга, тест с 3-х или 6-минутной ходьбой (3MWT или 6MWT), либо 1-минутный тест «сесть-встать» (1STST) соответственно возможностям пациента.

Оценка одышки и толерантности к физической нагрузке проводилось по шкале Борга – субъективном способе определения уровня нагрузки. Диапазон составляет от 6 до 20 баллов, как

ориентир по сердечному ритму: при умножении балла Борга на 10 полученное значение приблизительно соответствует частоте сердечных сокращений для соответствующего уровня активности.

### Визуальная аналоговая 10-балльная шкала по Borg:

Баллы	Выраженность одышки
10	максимальная (нестерпимо тяжело дышать)
9	очень, очень тяжелая (выражена очень сильно)
8	
7	очень тяжелая (выражена сильно)
6	
5	тяжелая (выражена сильно),
4	можно терпеть
3	умеренная (выражена, средней тяжести)
2	легкая (беспокоит незначительно)
1	очень легкая (едва беспокоит)
0,5	очень, очень легкая
0	одышка не беспокоит

### Тест с 6 минутной ходьбой (6MWT)

Выполняется при 3- или 6-минутной ходьбе по внутреннему коридору в лечебном учреждении. При необходимости разрешается остановиться во время теста. 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) выполняется 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 должны быть поставлены на пол на ширине бедер, а руки должны быть положены на бедра и оставаться неподвижными. Пациента просим 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 минуты. Пациента необходимо проинструктировать не использовать руки в качестве опоры при вставании или сидении. Пациентам разрешается отдыхать в течение 1-минутного периода. Регистрируется количество повторов.

Модифицированная шкала Борга (0–10) 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  $\geq 4\%$  считается клинически значимым для этого исследования.

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

### Профилактика развития пост COVID-19 синдрома.

Таблица 11 - Принципы лечебной стратегии

Медикаментозная терапия	Немедикаментозная терапия
<p>Назначение средних/низких доз системных кортикостероидов</p> <p>Симптоматическая терапия, O2-терапия (по показаниям):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– противокашлевые препараты при непродуктивном кашле (у 80% больных)</li> </ul>	<p>1. Инспираторный тренинг</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– дыхательные упражнения при коронавирусном поражении легких, вследствие повреждения альвеол для улучшения вентилиационной способности легких, улучшения</li> </ul>

<p>кашель непродуктивный);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– мукоактивные препараты при продуктивном кашле (у 8% пациентов кашель с продукцией мокроты, как правило, это пациенты, перенесшие тяжелый COVID-19 с присоединением внутрибольничной бактериальной инфекции);</li> <li>– бронхолитические средства при наличии обструктивных изменений.</li> </ul>	<p>механики дыхания, работы дыхательной мускулатуры.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Вибрационно-перкуSSIONная терапия. <ul style="list-style-type: none"> <li>– метод сочетает механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку.</li> </ul> </li> <li>3. Интрапульмональная перкуSSIONная вентиляция</li> <li>4. ОсцилляТОрные PEP-тренажеры</li> <li>5. Индивидуальные рекомендации по питанию – персонифицированные <ul style="list-style-type: none"> <li>– витамин С</li> <li>– витамин D</li> <li>– витаминно-минеральные комплексы</li> <li>– мульти+омега-3 ПНЖК</li> <li>– нутритивная поддержка.</li> <li>– разработка индивидуальной диеты с учетом наличия сопутствующей патологии</li> </ul> </li> </ol>
---	---

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, в случае сохранения массивных изменений на компьютерной томографии, сохранении дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии, целесообразно продолжить применение антикоагулянтов в профилактических дозах.

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

Если у больного имеются жалобы на продуктивный кашель, что наблюдается, как правило, у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19 с присоединением нозокомиальной бактериальной инфекции, рекомендовано использование мукоактивных препаратов, которые характеризуются комплексным действием: муколитическим антиоксидантным и противовоспалительным.

В условиях гипоксии определенную положительную роль могут сыграть препараты метаболического антиоксидантного действия.

Результаты наших исследований показывают, что включение их в терапию пациентов с пневмониями, сокращает сроки выздоровления, ускоряет нормализацию показателей периферической крови, укорачивает продолжительность выявления влажных хрипов и одышки:

- положительная динамика в снижении выраженности десатурации (по пульсоксиметрии);
- положительная динамика к 6 мес. по индексу транзиторной одышки;
- положительная динамика, проявляющаяся в уменьшении выраженности одышки после выполнения нагрузки (по шкале Борга);
- увеличилась толерантность к ФН по 6-минутному шаговому тесту;
- положительная динамика в ответ на ФН по кардиореспираторному тесту;
- улучшение качества жизни, связанного со здоровьем.

Особую проблему при постCOVID-19 синдроме может представлять относительно редкое формирование в продуктивную фазу воспаления тонкостенных легочных кист вследствие

ремоделирования ткани легких. Как правило, они не требуют специального вмешательства, поскольку имеют тенденцию обратного развития и практически никогда не нагнаиваются.

Пациентам с признаками функционального дефицита легких, в особенности, при персистирующих респираторных симптомах и/или выраженных остаточных изменениях в легочной ткани, необходима профилактика остаточных изменений в легких. Это улучшает показатели функции внешнего дыхания, физического состояния и клинической картины, снижает выраженность легочной одышки, повышает уровень сатурации и толерантности к физической нагрузке.

Для купирования выраженных симптомов заложенности носа или ринореи целесообразно применять назальные деконгестанты короткими курсами до 7 дней.

## **6. ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19**

По данным литературных исследований накоплены данные наблюдательных исследований, показывающие высокую частоту кардиореспираторных симптомов и увеличение 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 тысяч человек, которые были госпитализированы по поводу COVID-19. Оценка проводилась в течение 140 дней после выписки из стационара в сравнении с контрольной группой (пациенты госпитализированные в этот же период по другим причинам), сопоставимой по демографическим и клиническим характеристикам. За время наблюдения в группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию 29,4% пациентов были госпитализированы снова, а 12,3% – умерли. Риск повторной госпитализации и смерти в течение года после COVID-19 был 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. Среди 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].

Кардиореспираторные жалобы, сердечно-сосудистые заболевания могут развиваться как у пациентов после перенесенного тяжелого и среднетяжелого COVID-19, так и у малосимптомных и бессимптомных лиц. Пациенты с манифестирующей сердечно-сосудистой 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.

Среди факторов риска развития и патогенеза долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений в пост COVID-19 периоде традиционно обсуждаются следующие: возраст пациентов, тяжесть течения заболевания в острой фазе, степень отклонения лабораторных показателей, коморбидный фон и т.д.

- Старшие возрастные группы;
- Отклонения в лабораторных анализах: лимфопения, тромбоцитопения, повышение уровня D-димер, ХС-ЛПНП, тропонина, повышение СРБ, ферритина, ИЛ-6, изменения в коагулограмме;

- Сопутствующие заболевания: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, курение, хронический алкоголизм, хроническая болезнь почек;
- Тяжесть COVID-19: продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, нахождение на ИВЛ;
- Различные факторы: наличие более 5 симптомов в течение 1 й недели COVID-19, женщины среднего возраста (50-60 лет), наличие супераддированной инфекции.

**Клиническая картина сердечно-сосудистых расстройств при пост COVID-19 синдроме по результатам собственных исследований.**

В таблице 12 представлены данные по развитию сердечно-сосудистых расстройств у лиц обследованных групп.

Таблица 12 – Сравнительные данные и показатели ОШ основных клинических синдромов, наблюдавшиеся при развитии пост COVID-19 синдроме

Переменные	Боль в груди	Чувство стеснение в груди	Выполнение ЭКГ
Вакцинированные (n 249)	5 2%	3 1,2%	21 8,4%
Не вакцинированные (n 217)	15 6,9%	11 5,1%	19 8,8%
	p 0,009 ОШ 3,624 (1,295-10,142)	p 0,015 ОШ 4,379 (1,205-15,906)	p 0,901 ОШ 1,042 (0,544-1,994)

Наиболее часто встречаемыми клиническими проявлениями сердечно-сосудистых расстройств являются боли и чувство стеснения в груди. При этом, у лиц не вакцинированной группы сердечно-сосудистые расстройства наблюдались в 1,8 раз чаще чем у лиц вакцинированной группы: 20,7% и 11,6% соответственно. Боль и чувство стеснения в груди в основном, отмечают лица, не получившие вакцину – 6,9% против 5,1% у лиц вакцинированной группы. Отношение шансов связи в группах обследованных лиц и фактором риска развития сердечно-сосудистых расстройств показало, что вероятность развития болевых ощущений в грудной клетке чаще в 3,6 раза у лиц не вакцинированной группы (имеются статистически значимые различия); чувство стеснения в груди – в 4,4 раза (имеются статистически значимые различия).

Для уточнения диагноза ЭКГ исследование выполнено у 8,6% обследованных в обеих группах. При этом, особых различий в необходимости проведения ЭКГ в группах вакцинированных и не вакцинированных лиц, не наблюдается.

Манифестация после перенесенной коронавирусной инфекции. Кардиальные симптомы, такие как сердцебиения, 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. При этом, необходимо четко дифференцировать две клинически ситуации – кардиореспираторные симптомы как неспецифическое проявление синдрома длительного COVID-19 и манифестацию патологии сердечно-сосудистой системы.

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, лабиальная

ЧСС и реакция АД на физическую активность, ускорение процессов атерогенеза, венозный и артериальный тромбозэмболизм и т. д.

Развитие миокардита. Пристальное внимание к диагностике миокардита после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, было связано с публикацией нескольких исследований, 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, с использованием метода слепой оценки 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, более масштабных исследований предполагают, что миокардит встречается относительно редко и вряд ли будет частой причиной развития симптоматики в пост COVID-19 периоде, 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 и скорее всего, имеет ограниченные клинические последствия, особенно, при отсутствии других клинических признаков, таких как систолическая дисфункция, повышение уровня сердечных биомаркеров или аномалии ЭКГ.

В наших исследованиях развитие миокардита в пост COVID-19 периоде не выявлено.

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

Проведенные собственные исследования показывают, что пациенты, имеющие во время острого периода COVID-19 повышение тропонина, а также лица с факторами сердечно-сосудистого риска, требуют более тщательного мониторинга и диагностического поиска при развитии кардиореспираторной симптоматики в отдаленном постковидном периоде для выявления лиц с субклинической ишемической болезнью сердца и своевременного назначения терапии.

Аритмии. Изучению аритмических событий у пациентов госпитализированных с COVID-19 посвящено достаточное количество работ. Наши исследования показывают, что на увеличение риска развития различных аритмий доминирующими факторами являются: фибрилляция предсердий, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, брадиаритмии. Не исключаются механизмы аритмогенеза в острый период инфекции: миокардиальное повреждение (некроз, апоптоз, воспалительный процесс, ишемия и т.д.), ионный дисбаланс, активация симпатической нервной системы, гипоксемия.

Связи между перенесенной инфекцией и аритмиями в постковидный период у госпитализированных и негоспитализированных больных мы не наблюдали.

Мы рекомендуем проведение диагностического поиска дебюта аритмий или рецидива аритмии, диагностированной в остром периоде, в отдаленном периоде при наличии жалоб пациента на сердцебиения, прекардиальный дискомфорт, одышку.

Тромбозэмболические последствия. Известно, что острая инфекция SARS-CoV-2, особенно в ее тяжелой форме, связана с повышенным риском венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭ) [36]. В проведенном нами 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% ДИ, 0,2% - 4,6%). Совокупная частота всех тромбозов (включая тромбозэмболию 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. Эти показатели сопоставимы исследованиями других авторов, которые наблюдали постгоспитальные показатели ВТЭ и частоты кровотечений 0,3% - 2,5% и 0,7% - 2,0% соответственно у пациентов с сопоставимыми формами острых заболеваний, не связанных с COVID-19 [38,39].

Мы рекомендуем, несмотря на отсутствие больших ТЭ событий после перенесенной коронавирусной инфекции, не исключать текущий процесс на уровне эндотелия и микрососудистого русла с эндотелиопатией, микротромбозами и нарушениями тканевой перфузии. Необходима разработка алгоритмов антикоагулянтной терапии для различных групп пациентов после перенесенной коронавирусной инфекцией, в том числе с пост COVID-19 синдромом.

Барорецепторная дисфункция и ортостатические расстройства. Системное сосудистое повреждение при COVID-19 приводит к нарушению автономной регуляции (функционирования автономной нервной системы), в том числе повреждению 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].

К ортостатическим расстройствам (ОР), относятся: ортостатическая гипотензия, 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.

Предполагаются следующие механизмы развития:

- 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 нервной 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 приводит к гипотензии, головокружениям и, в конечном счете, к синкопу.

Факторами риска могут быть: длительный постельный режим со снижением сердечного выброса, мозгового кровотока; гиповолемия, повреждение барорефлекса, снижение активности СНС [42].

В проведенном нами исследовании для диагностики выполнялись ортостатические пробы, и общеклиническое обследование для исключения вторичного характера состояния (клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ), тест с физической нагрузкой. Очень важен тщательный сбор анамнеза, оценка потребления соли и воды, прием провоцирующих препаратов (альфа-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов обратного захвата серотонина, трициклических антидепрессантов и фенотиазина).

## Диагностические стратегии и тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми расстройствами после перенесенной коронавирусной инфекции

Результаты наших исследований показывают, что при развитии кардиореспираторной симптоматики после перенесенной коронавирусной инфекции, большое значение приобретает применение диагностического алгоритма для исключения дебюта/обострения сердечно-сосудистых заболеваний с целью предупреждения развития осложнений и жизнеугрожающих событий. Миокардиальное повреждение, ишемия, нарушения ритма могут проявляться в отсроченном периоде неспецифическим клиническим паттерном: слабость, плохая переносимость физической нагрузки, дыхательный дискомфорт, боли в области сердца и т.д. И у пациентов без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе эти жалобы могут рассматриваться как симптомы астенического характера при синдроме длительного COVID-19.

Основываясь на проведенном исследовании, мы предлагаем разработанный алгоритм лабораторно-инструментального обследования пациентов, который представлен в таблице 13.

Таблица 13 - План лабораторно-инструментального обследования у пациентов с кардиореспираторными симптомами.

Лабораторные исследования	
Основные тесты	Дополнительные тесты
<ul style="list-style-type: none"><li>– СРБ</li><li>– Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой</li><li>– Базовый метаболический профиль: глюкоза плазмы натощак, липидный профиль, мочевая кислота</li><li>– Общий анализ мочи</li><li>– Биохимический анализ крови: АСТ, АЛТ, билирубин общий белок, креатинин, СКФ, калий, натрий</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Интерлейкин 6</li><li>– Гликированный гемоглобин</li><li>– Альбуминурия</li><li>– Антитела к кардиолипину</li><li>– Ферритин</li><li>– Антитела к кардиомиоцитам</li><li>– ТТГ, Т4 свободный</li></ul>
Инструментальное исследование	
Основные тесты	Дополнительные тесты
<ul style="list-style-type: none"><li>– Сатурация</li><li>– Тест 6-ти минутной ходьбы</li><li>– ЭКГ</li><li>– Рентгенография органов грудной клетки/КТ легких</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Суточная пульсоксиметрия</li><li>– Спирометрия</li><li>– МРТ сердца с гадолинием</li><li>– Коронарография</li><li>– КТ ангиография легких</li></ul>

### Профилактика и ведение пациентов с пост COVID-19 синдромом.

В доступной нам литературе мы не нашли разработанные специфические терапевтические стратегии ведения пациентов с синдромом длительного COVID-19. Наибольшие исследовательские усилия, в основном, были сосредоточены на профилактике и лечении острой фазы заболевания.

В тоже время, 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: артериальное давление, уровень липидов, глюкозы и ожирение. Кроме того рекомендуется изменение образа жизни и отказ от курения и алкоголя, модификация физической активности и питания. В настоящее время имеются четкие доказательства того, что управление

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

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

Как только будет исключено наличие сердечно-сосудистых заболеваний 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 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.

Проведенные нами исследования показывают потенциальные преимущества физических упражнений в отношении наиболее частых клинических проявлений пост COVID-19 синдрома.

Таблица 14 - Потенциальные преимущества физических упражнений.

Продолжительность пост COVID-19 синдрома	Клиника пост COVID-19 синдрома	Эффекты физических упражнений
6-12 недель	<p>Психологический синдром:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– депрессия и тревожность</li> <li>– посттравматический стресс</li> </ul> <p>Неврологический синдром:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– когнитивные нарушения</li> <li>– головная боль</li> <li>– изменения вкуса и запаха</li> <li>– посттравматический стресс</li> <li>– нарушения сна</li> <li>– периферическая невропатия</li> <li>– головокружение</li> <li>– бред</li> </ul> <p>Сердечно-сосудистый синдром:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– стеснение в груди</li> <li>– учащенное сердцебиение</li> <li>– ортостатическая гипотензия</li> <li>– обморок</li> <li>– дизавтономия</li> </ul>	<p>Психологический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– модулирует боль</li> <li>– улучшает самочувствие и настроение</li> <li>– снижает стресс</li> </ul> <p>Неврологический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– стимулирует пластичность мозга</li> <li>– улучшает нейрокогнитивные способности</li> <li>– снижает когнитивную дисфункцию</li> <li>– снижает аллостатическую перегрузку</li> <li>– улучшает качество сна</li> </ul> <p>Сердечно-сосудистый эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– повышает биогенез митохондрий</li> </ul>
8-12 недель	<p>Респираторный синдром:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– одышка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– повышает сосудистую сеть</li> <li>– улучшает сердечно-сосудистую</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– боль в груди</li> <li>– кашель</li> </ul> <p>Опорно-двигательный синдром:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– усталость</li> <li>– слабость</li> <li>– остеоартикулярная боль</li> <li>– мышечная боль</li> </ul>	<p>функцию</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– снижает артериальное давление</li> <li>– нормализует дисавтономию</li> </ul> <p>Респираторный эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– снижает одышку</li> <li>– повышает поглощение кислорода</li> <li>– улучшает легочную функцию</li> <li>– снижает оксидативный стресс</li> </ul> <p>Опорно-двигательный эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– увеличивает мышечную массу</li> <li>– увеличивает мышечную силу</li> <li>– улучшается межмышечная координация</li> <li>– повышается толерантность к физической нагрузке</li> </ul> <p>Иммунная система:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– повышается иммунная функция</li> <li>– повышаются противовоспалительные цитокины</li> <li>– снижаются провоспалительные цитокины</li> <li>– снижается иммунносенсация</li> </ul>
Свыше 12 недель	<p>Другие симптомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– абдоминальная боль</li> <li>– тошнота</li> <li>– диарея</li> <li>– анорексия</li> </ul>	

Необходимо дальнейшее изучение влияния лечения на основе физических упражнений, чтобы дать практические рекомендации, какой тип упражнений следует предпочтительно назначать, их интенсивность и стратегии контроля.

Профилактика ортостатических расстройств.

*Физические упражнения:* всем пациентам рекомендуются умеренные физические нагрузки лучше в не в положении стоя (плавание, ЛФК, гребля, горизонтальный велотренажер).

*Водно-солевой режим.* Рекомендуемый объем жидкости: 2-3 литра воды в день; отказ от кофеина и алкоголя. Применение 1-2 чайных ложек солевых добавок в день помогает поддерживать объем плазмы и избегать гиповолемии.

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

Профилактика тромботических осложнений. Перенесенный COVID-19 повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и в настоящее время COVID-19 рассматривается в качестве дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений

Для профилактики тромботических осложнений следует придерживаться следующих рекомендаций:

1. Показаниями к длительной терапии антикоагулянтами и/или дезагрегантами служат: ФП, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, протезы клапанов, тромбофилии, периферический атеросклероз, НМК в анамнезе, ИБС, ОКС, стентирование в анамнезе. Необходимо продолжить прием препаратов или инициировать терапию в соответствии с текущими рекомендациями. Пересмотреть показания для пролонгации терапии.

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

3. 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.

4. Учитывая неблагоприятное влияние COVID-19 на контроль АД, необходимо продолжение антигипертензивной терапии у пациентов с АГ в соответствии с клиническими рекомендациями.

## 7. ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19

### Нарушения углеводного обмена в постковидном периоде.

После завершения острой коронавирусной инфекции гипергликемия может сохраняться довольно длительное время. С одной стороны, уровни цитокинов длительно сохраняются повышенными после завершения инфекционного процесса; с другой стороны, применяемые при терапии ГКС повышают уровень сахара в крови (за счет усиления глюконеогенеза в печени или выработки глюкозы из печени за счет усиления действия гормонов; снижение действия инсулина и повышение инсулинорезистентности; уменьшение поглощения глюкозы мышцами и жировой тканью и т.д.).

Нарушение гликемии может играть чрезвычайно важную роль в формировании постковидного синдрома. Повышение гипергликемии 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 диабета после перенесённой новой коронавирусной инфекции в 4,9% выше, чем в среднем по популяции [12].

Таблица 15 – Сравнительные данные и показатели ОШ по нарушениям эндокринной системы, развившиеся в пост COVID-19 периоде у обследуемых групп

Переменные	Нарушения эндокринной системы		
	Не выявлено	Без изменений (было до COVID-19 и сохранилось после перенесенной инфекции)	Ухудшение (не было до COVID-19, появилось после перенесенной инфекции) Впервые выявленный сахарный диабет
Вакцинированные (n 249)	244 97,9%	1 0,4%	4 1,6%
Не вакцинированные (n 217)	209 96,3%	0	8 3,7%
	p 0,269		p 0,157 ОШ 2,344 (0,696-7,896)

Как видно из представленной таблицы, эндокринные нарушения в пост COVID-19 периоде развились у 2,7% исследуемых лиц обеих групп. При этом, необходимо отметить, что у 8 (3,7%) обследованных группы не вакцинированных лиц и у 4 (1,6%) лиц вакцинированной группы эндокринные нарушения развились после перенесенной COVID-19 инфекции. Клиническими проявлениями были нарушения гликемии, которые сопровождались слабостью, жаждой и полиурией.

При сравнении двух групп установлено, что шансы развития эндокринных нарушений у лиц не вакцинированной группы в 2,3 раза чаще, чем у лиц вакцинированной группы (статистически значимых различий нет).

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что возможно, развитие нескольких вариантов развития гипергликемии после завершения в постковидном периоде:

- 1) Если пациент не имел нарушений углеводного обмена до заболевания SARS-COV-2, но в процессе лечения отмечено повышение гликемии;
- 2) Если пациент продолжает принимать ГКС после завершения острой коронавирусной инфекции
- 3) Когда сахарный диабет впервые выявлен при лечении по поводу SARS-COV-2 (на пероральной сахароснижающей терапии);
- 4) Впервые выявленная гипергликемия впервые после завершения коронавирусной инфекции.

Мы рекомендуем проводить контроль уровня глюкозы в крови для любого человека с поставленным диагнозом SARS-COV-2. Контроль гликемии важен даже, если ГКС не назначены, так как SARS-COV-2 может вызывать как развитие сахарного диабета (СД) у людей с высоким риском развития осложнения (ожирение, семейный отягощённый анамнез по СД, гестационный СД в анамнезе и т.д), так и повысить уровень сахара у пациентов с ранее существовавшим диабетом.

Таблица 16 - Тактика ведения пациентов при риске развития нарушений углеводного обмена в пост COVID-19 периоде

Вариант развития	Рекомендации по ведению пациентов	Риск развития в постковидном периоде
Пациент не имел нарушений углеводного обмена до заболевания SARS-COV-2, в процессе лечения повышение гликемии или был переведен на ГКС	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Исследовать уровень HbA1c и глюкозы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;</li> <li>- Самоконтроль гликемии</li> <li>- При превышении HbA1c менее 6,5%, модификация образа жизни, динамическое наблюдение. При превышении HbA1c более 6,5%, диагностируется сахарный диабет;</li> <li>- Контроль гликемии ежедневно (контроль/самоконтроль гликемии,</li> <li>- Назначение сахароснижающих препаратов               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ при повышении гликемии более 6,5-7 ммоль/л натощак и 9-9,5 ммоль/л через 2 часа после еды у лиц молодого и среднего возраста</li> <li>▪ более 7,5-8 ммоль/л натощак и 10-10,5 ммоль/л через 2 часа после еды, у лиц</li> </ul> </li> </ul>	Средний

	<p>пожилого возраста/ функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно-сосудистое заболевание;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– При превышении целевого HbA1c менее 1% -- монотерапия;</li> <li>– При превышении целевого HbA1c на 1-2,5% -двухкомпонентная схема;</li> <li>– При превышении целевого HbA1c более, чем на 2,5% - трехкомпонентная схема или инсулинотерапия.</li> </ul>	
<p>Пациент получал ГКС и был переведен на инсулинотерапию</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Исследовать уровень HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;</li> <li>– Контроль гликемии;</li> <li>– Целевой диапазон 6,5-7 ммоль/л натощак и 9-9,5 ммоль/л через 2 часа после еды у лиц молодого и среднего возраста</li> <li>– 7,5-8 ммоль/л натощак и 10-10,5 ммоль/л через 2 часа после еды, у лиц пожилого возраста/ функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно-сосудистое заболевание;</li> <li>– Продолжить инсулинотерапию;</li> <li>– Контроль гликемии ежедневно, снижение дозы инсулина под контролем гликемии при снижении дозы глюкокортикостероидных препаратов;</li> <li>– При достижении целевых значений гликемии рассмотреть переход на пероральные сахароснижающие средства</li> </ul>	<p>Высокий</p>
<p>Сахарный диабет впервые выявлен при лечении по поводу SARS-COV-2 (на пероральной сахароснижающей терапии)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Исследовать уровень HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;</li> <li>– Контроль гликемии ежедневно, при повышении гликемии: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ при повышении гликемии более 6,5-7 ммоль/л натощак и 9- 9,5 ммоль/л через 2 часа после еды у лиц молодого и среднего возраста;</li> <li>▪ более 7,5-8 ммоль/л натощак и 10-10,5 ммоль/л через 2 часа после еды у лиц пожилого возраста/ функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно-сосудистое заболевание);</li> </ul> </li> <li>– При превышении целевого диапазона добавление пероральных сахароснижающих средств или перевод на</li> </ul>	<p>Высокий</p>

<p>Сахарный диабет диагностирован до лечения коронавирусной инфекции, в ходе лечения переведен на инсулинотерапию</p>	<p>инсулинотерапию.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Исследовать уровень HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии</li> <li>– Контроль гликемии ежедневно (целевой диапазон гликемии: 6,5-7 ммоль/л натощак и 9- 9,5 ммоль/л через 2 часа после еды у лиц молодого и среднего возраста и более 7,5-8 ммоль/л натощак и 10-10,5 ммоль/ через 2 часа после еды у лиц пожилого возраста/ функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно - сосудистое заболевание )</li> <li>– При превышении целевого диапазона 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.</li> <li>– При стойком достижении целевого значения гликемии, нормализации сатурации, печеночных ферментов, пробный перевод на пероральные сахар снижающие средства</li> </ul>	<p>Высокий</p>
<p>Гипергликемия выявлена впервые после завершения коронавирусной инфекции</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Исследовать уровень HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии</li> <li>– При превышении HbA1c менее 6,5%, модификация образа жизни , динамическое наблюдение</li> <li>– При превышении HbA1c более 6,5%, диагностируется сахарный диабет</li> <li>– Назначение сахароснижающей терапии</li> <li>– Контроль гликемии ежедневно (целевой диапазон 6,5-7 ммоль/л натощак и 9- 9,5 ммоль/л через 2 часа после еды у лиц молодого и среднего возраста и более 7,5-8 ммоль/л натощак и 10-10,5 ммоль/ через 2 часа после еды у лиц пожилого возраста/ функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно - сосудистое заболевание</li> <li>– При превышении целевого HbA1c более 1% монотерапия</li> <li>– При превышении целевого HbA1c 1-2,5%</li> </ul>	<p>Средний</p>

	двухкомпонентная схема – При превышении целевого HbA1c более чем на 2,5% трех компонентная схема или инсулинотерапия	
--	---	--

Таблица 17 - Применение сахароснижающих средств в пост COVID-19 периоде

Группа сахароснижающего средства	Острое течение	Пост COVID синдром	Комментарий
Инсулин	+	-	Может быть добавлен или увеличен для улучшения гликемического контроля
Метформин	--	+/-	Риск лактацидоза, тошнота, усугубление рвоты или диареи, противопоказан при гипоксии любого генеза
Сульфонилмочевина	+/-	+/-	Риск гипогликемии. Отмена при плохом аппетите
иДПП-4	+	+	Не применяется при сердечной недостаточности III-IV фк
аГПП	+/-	+	Могут усилить тошноту, рвоту или диарею
иНГЛТ-2	-	+	Риск гипотонии и эугликемического ДКА. Рассмотрите возможность отмены при недостаточном потреблении жидкости.

*Инсулинотерапия* при лечении коронавирусной инфекции является физиологичным, легкоуправляемым сахароснижающим средством. Дозы инсулина, применяемые в течение острого периода коронавирусной инфекции, представляются весьма высокими.

В постковидном периоде потребность в инсулине прогрессивно снижается, однако именно в этом периоде требуется ежедневное исследование уровня глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды с ежедневной адаптацией доз инсулина. Пациенты на инсулинотерапии в постковидном периоде должны иметь возможность коррекции доз инсулина и регулярных консультаций лечащего врача.

*Метформин* является наиболее часто применяемым препаратом для лечения СД. Большое количество пациентов на данный момент получают препараты метформина как в монотерапии, так и в составе комбинированных препаратов. При возникновении в процессе течения коронавирусной инфекции, снижения сатурации, повышения печеночных ферментов или снижение СКФ или при тошноте, рвоте или диарее метформин должен быть отменен из-за риска лактацидоза [13]. В то же время последние исследования показывают, что метформин может иметь положительное влияние на прогноз пациентов с СД с SARS-COV-2 инфекции [14]. Метформин может быть возвращен в схему терапии при снижении уровня печеночных ферментов до 3 х норм, оценки уровня СКФ, а также отсутствии данных за дыхательную недостаточность.

*Препараты сульфонилмочевины* применяется в монотерапии в комбинации с метформинном. Данная группа препаратов характеризуется быстрым развитием сахароснижающего эффекта, однако существует риск гипогликемии, быстрое развитие резистентности, прибавка массы тела и отсутствие однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности. В остром периоде

коронавирусной инфекции применение препаратов сульфонилмочевины ограничено ввиду сниженного аппетита у пациентов, а также рвоты, что может усилить риск гипогликемических состояний. В постковидном периоде при назначении препаратов сульфонилмочевины следует помнить о снижении инсулинорезистентности в динамике и потребности в сахар снижающих средствах. Необходим ежедневный контроль гликемии при возникновении гипогликемических состояний адаптация дозы препарат сульфонилмочевины.

*Ингибиторы дипептидилпептидазы (иДПП-4).* На данный момент применение иДПП-4 у пациентов с СД2 на фоне лечения SARS-CoV-2 считается абсолютно безопасным [18,19]. Применение иДПП-4 безопасно удобно в постковидном периоде и не сопряжено с набором веса и повышенным риском гипогликемических состояний.

*Агонисты глюкагоноподобного пептида 1* нашли широкое применение в качестве высокоэффективного сахароснижающего средства с рядом плейотропных эффектов. Применение агПП1 снижает производство противовоспалительных цитокинов и инфильтрацию иммунными клетками печени и почек, легких, головном мозге и сердечно-сосудистой системе [23,24]. Стратегия кардиоренальной протекции у людей с высоким риском заражения SARS-CoV-2, представляется абсолютно необходимой. В период восстановления и сохранения постковидной гипергликемии данная группа препаратов представляется перспективной ввиду низкого риска гипогликемических состояний, кардио- и нефропротективных свойств.

*Ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера* воздействуют на почки, снижая уровень глюкозы за счет уменьшения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах и используются для лечения СД2 и в том числе для лечения сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса у людей без СД. Применение иНГЛТ-2 при тяжелом течение коронавирусной инфекции не показано, если пациент находился на иНГЛТ-2, целесообразен перевод на инсулинотерапию или препараты с меньшим риском дегидратации и кетоацидоза. иНГЛТ-2 представляются перспективными и приоритетными препаратами при лечении постковидной гипергликемии в виду 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.

## **8. ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19**

**Этиология и патогенез.** Предполагается, что развитие пищеварительных симптомов длительно текущего коронавирусного синдрома определяется комбинацией факторов: прямым влиянием вируса на рецепторы кишечных эпителиоцитов ACE2 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 является повышение проницаемости слизистых оболочек кишечника, которое несёт за собой проникновение вируса в регионарные лимфатические узлы, его переселение в них с развитием хронического воспалительного процесса, возможна вторичная виремия через систему портальной вены [8,9]. Длительное переселение вируса в пределах желудочно-кишечного тракта доказывается выделением вирусных частиц SARS-CoV с калом у пациентов, имеющих симптомы лонг-ковида, в течение 1,5 месяцев 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 центральной нервной системы, могут быть объяснены высокой экспрессией рецептора ACE2 в стволе головного мозга [11]. Согласно данным литературы, распространенность гастроинтестинальных симптомов в пост COVID-19 периоде у пациентов, имевших легкое течение инфекции и получавших амбулаторное лечение, составляет 35% от общего количества учтенных лиц. После тяжелой или среднетяжелой степени заболевания на 60-ый день после выписки 85% пациентов имели хотя бы один остаточный симптом коронавирусной инфекции [12].

### Сравнительные данные по группам обследованных (результаты проведенного исследования)

Таблица 18 – Сравнительные результаты и показатели ОШ гастроинтестинальных проявлений в пост COVID-19 периоде

Переменные	Гастроинтестинальный вариант		Боль в животе	Тошнота	Диарея	Снижение аппетита
	Без изменений (было до COVID-19 и сохранилось после перенесенной инфекции)	Ухудшение (не было до COVID-19, появилось после перенесенной инфекции)				
Вакцинированные (n 249)	4 1,6%	23 9,2%	10 4%	20 8%	9 3,6%	20 8%
Не вакцинированные (n 217)	0	24 11,1%	14 6,5%	13 6%	13 6%	16 7,4%
	p 0,145		p 0,235 ОШ 1,648 (0,717- 3,791)	p 0,391 ОШ 0,730 (0,354- 1,504)	p 0,228 ОШ 1,699 (0,712- 4,057)	p 0,790 ОШ 0,911 (0,460- 1,807)

Среди лиц обеих групп развитие гастроинтестинального варианта в пост COVID-19 периоде наблюдалось у 10,9% обследованных; при этом отмечается равная процентная доля в обеих группах. Интересным является факт, что в 92,1% осложнения со стороны пищеварительной системы развились после перенесенной COVID-19 инфекции: чаще всего у лиц не вакцинированной группы (51,1%). Наиболее частыми проявлениями нарушений со стороны пищеварительной системы являлись тошнота (28,6%) и снижение аппетита (31,3%). При сравнении групп обследованных лиц статистически значимых различий в частоте развития клинических проявлений не выявлено. Абдоминальные боли чаще наблюдались у лиц не вакцинированной группы (шанс развития в 1,6 чаще чем в группе вакцинированных лиц); диарея также чаще наблюдалась у лиц не вакцинированной группы (шанс развития в 1,6 чаще чем в группе вакцинированных лиц). Шансы развития тошноты и снижения аппетита приблизительно равны.

Таблица 19 - Карта рисков развития осложнений со стороны пищеварительной системы в пост COVID-19 периоде

Факторы Вероятность	Возраст (лет)	Пол	Сроки после перенесенной SARS-CoV-2	Абдоминальные симптомы в остром периоде COVID-19	Сопутствующие заболевания
Высокая	18-34	жен	менее 12 нед	Боль в животе Диарея	Язвенная болезнь желудка
Средняя	старше 35	муж	12-18 нед	Запор Рвота	ГЭРБ
Низкая	старше 50	муж	более 18 нед	Изжога Отрыжка Тошнота	Гастрит

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

Наиболее частыми остаточными симптомами коронавирусной инфекции являются: 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 пост COVID-19 периода зависит от тяжести течения острой инфекции COVID-19 [20].

Различают длительно текущий коронавирусный синдром верхних отделов желудочно-кишечного тракта и длительно текущий коронавирусный синдром нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

**Принципы терапии.** С учетом дисбиотических изменений в кишечнике необходимо в схемы лечения длительно текущего коронавирусного синдрома включать пробиотические препараты [40]. Пробиотический комплекс, содержащий высокую дозу *Lactobacillus rhamnosus* GG (Комплинекс, 10 миллиардов 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 участие в обмене веществ и энергообмене, способствуют снижению утомляемости и усталости, поддержанию психологических функций и работы нервной систем.

С целью цитопротективного действия в отношении слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника, а также коррекции повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта для профилактики и при инфицировании COVID-19 рекомендуется прием препарата ребамипид [44], который действует как противовоспалительное средство и оказывает ингибирующее действие на провоспалительные цитокины.

Терапию повреждений печени при COVID-19 следует проводить в стандартном режиме, с использованием гепатопротекторных, противовоспалительных и дезинтоксикационных агентов [50]. Препараты урсодезоксихолевой кислоты рекомендуются при развитии холестатического синдрома у больных COVID-19, в том числе при лекарственном поражении печени. Также препарат одобрен для использования пациентам с хроническими заболеваниями печени в период инфицирования COVID-19 [32].

## 9. ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19

Симптомы и клинические проявления пост COVID-19 синдрома сводятся к описанию тяжелой астении с многочисленными симптомами неудовлетворительного самочувствия пациента, перенесшего заболевания COVID-19. В то же время под маской всех указанных жалоб и симптомов может скрываться развитие патологии органа, который оказался мишенью этой новой инфекции. И с этой точки зрения является важным и необходимым своевременная диагностика возможного поражения почек, определение степени 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 хронической болезни почек в генезе которой будет лежать как как результат неполного восстановления функции почек после острого почечного повреждения (ОПП), так и специфическое гломерулярное или тубулярное поражение [5,6,7].

### Сравнительные данные по группам обследованных (результаты проведенного исследования)

Таблица 20 – Сравнительные результаты и показатели ОШ ренальных проявлений в пост COVID-19 периоде

Переменные	Ренальный вариант		Полгипурия	Нигипурия	Олигурия	Изменение цвета кожных покровов	Кожный зуд
	Без изменений (было до COVID-19 и сохранилось после перенесенной инфекции)	Ухудшение (не было до COVID-19, появилось после перенесенной инфекции)					
Вакцинированные (n 249)	2 0,8%	15 6%	5 2%	11 4,4%	7 2,8%	3 1,2%	9 3,6%
Не вакцинированные (n 217)	1 0,5%	20 9,2%	10 4,6%	6 2,8%	6 2,8%	2 0,9%	10 4,6%
	p 0,389		p 0,113 ОШ 2,357 (0,793-7,007)	p 0,343 ОШ 0,615 (0,224-1,692)	p 0,976 ОШ 0,983 (0,325-2,971)	p 0,767 ОШ 0,763 (0,126-4,608)	p 0,588 ОШ 1,288 (0,514-3,231)

Сравнительные результаты проведенного исследования показали, что среди лиц обеих групп развитие ренального варианта в пост COVID-19 периоде наблюдалось у 8,2% обследованных; при этом отмечается приблизительно равная процентная доля в обеих группах. Интересным является факт, что в 92,1% случаях осложнения со стороны выделительной системы развились после перенесенной COVID-19 инфекции: чаще всего у лиц не вакцинированной группы (9,2% против 6,0% вакцинированной группы). Наиболее частыми проявлениями

нарушений со стороны выделительной системы являлись кожный зуд (27,5%), никтурия (24,6%) и полиурия (21,7%). При сравнении групп обследованных лиц статистически значимых различий в частоте развития клинических проявлений ренального варианта не выявлено. Полиурия чаще наблюдалась у лиц не вакцинированной группы (шанс развития в 2,3 чаще чем в группе вакцинированных лиц); кожный зуд также чаще наблюдался у лиц не вакцинированной группы (шанс развития в 1,2 чаще чем в группе вакцинированных лиц). Шансы развития остальных проявлений ренального синдрома в пост COVID-19 периоде приблизительно равны.

Таблица 21 - Карта рисков развития осложнений со стороны выделительной системы в пост COVID-19 периоде

Вероятность	Факторы	Возраст (лет)	Пол	Сроки после перенесенной SARS-CoV-2	Симптомы поражения почек в остром периоде COVID-19	Сопутствующие заболевания
Высокая		18-34	жен	менее 12 нед	Полиурия Гематурия Повышение уровня креатинина Кожный зуд	Гломеруло-нефрит Хронический пиелонефрит
Средняя		старше 35	муж	12-18 нед	Никтурия	Гломеруло-нефрит Хронический пиелонефрит
Низкая		старше 50	муж	более 18 нед	Олигоурия Изменение цвета кожных покровов	Гломеруло-нефрит Хронический пиелонефрит

Известно, что пациенты с патологией почек, инфицированные COVID-19, имеют высокий риск тяжелого течения заболевания и соответственно высокий риск летальности. В мае 2020г. группа исследователей из Уханя показали, что среди 701 последовательного пациента COVID-19, госпитализированного в Ухань, до 43 % пациентов имеют протеинурию (в том числе 10 % с тяжелой протеинурией), 11 % с гематурией и от 3,5 % до 5 % с 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, соответственно, чем у пациентов с COVID-19 с нормальными параметрами почек [8].

В то же время развитие ОПП, даже при отсутствии нарушений гемодинамики, при повышенном уровне ЛДГ, являются возможными признаками, указывающими на инфаркт почки. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с COVID-19, по-видимому, затрагивают как артериальную, так и венозную систему. Однако основные механизмы в настоящее время в значительной степени неизвестны, но могут включать прямое цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки, приводящее к эндотелиальной дисфункции, провоспалительных цитокинов, или наличие антифосфолипидных антител, приводящих к образованию тромбов. Возможность образования микротромбов подтверждается посмертными

гистопатологическим исследованиями 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 острого повреждения почек у этих пациентов. Были предложены различные механизмы повреждения почек, включая ишемию, связанную с тяжелым повреждением легких, высоким уровнем циркулирующего провоспалительных и воспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) и брадикинин, а также возможное прямое воздействие на почечную паренхиму SARS-CoV-2 с его прямыми цитопатическими эффектами на почечные канальцевые и эндотелиальные клетки из-за почечного тропизма.

Кроме того, тяжелобольные пациенты с COVID-19 могут быть также подвержены и другим факторам риска острого повреждения почек, включая нестабильность гемодинамики и токсичность лекарств. В период стационарного лечения пациентов необходима подробная дифференциальная диагностика острого повреждения почек у пациентов с инфекцией COVID-19, а также необходимо учитывать возможный инфаркт почки, который может иметь важные профилактические и терапевтические последствия.

Точная верификация патологического процесса в почках возможна при пункционной биопсии почки и соответственно на основе полученных данных разработка терапевтических рекомендаций по лечению патологии почек. Однако очень немногим пациентам с COVID-19 возможно выполнение биопсии почки для выявления патологических процессов, влияющих на почку, поскольку лечение поражения легких, а также необходимость соблюдать меры предосторожности при инфекционном процессе имеют приоритетное значение и не позволяют прижизненное выполнение биопсии. В то же время есть отдельные сообщения о результатах выполненных биопсий пациентам с COVID-19 [12,13]. В 35% случаях обнаруживали острую тромботическую микрангиопатию с ультраструктурными признаками острого повреждения эндотелиальных клеток, но части пациентов были потенциальные дополнительные факторы для ТМА, помимо инфекции SARS-CoV-2. Биоптаты пациентов с повреждением ТМА/эндотелия также продемонстрировали коллапсирующую гломерулопатию [14] Повреждение и дисфункция эндотелия как правило сопровождают тяжелые формы течения COVID-19. Возможно, что инфекция SARS-CoV-2 может усугубить клинические ситуации, предрасполагающие к повреждению эндотелия, такие как гипертония, протромботические состояния и эндотелиальные токсины [15].

Гломерулонефрит, связанный с инфекцией, чаще всего ассоциируется с бактериальными инфекциями, но наблюдается и в связи с вирусными инфекциями, такими как парвовирус В19 и вирус гриппа H1N1. Описан случай развитие гломерулонефрита через 19 дней после положительного теста на SARS-CoV-2, что 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 хронической болезни почек, как ранее имеющейся у пациентов еще до заболевания новой коронавирусной инфекцией, так и развившейся в результате перенесенного острого почечного повреждения. Не исключается и развитие гломерулярной патологии, клинически выражающейся наличием нефритического или нефротического синдрома. В связи с вышеизложенным, всем пациентам после перенесенного заболевания COVID-19 и особенно после его тяжелого течения рекомендуется исследовать 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.

## 10. ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19

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-ти недель, в 2,3% случаев – более 12-ти недель [1,3,4].

Если диагностика острой коронавирусной инфекции в большинстве случаев не вызывает затруднений, то, напротив, длительный COVID-19 имеет широкий спектр разнообразных проявлений, именно поэтому диагноз постковидного синдрома не всегда является очевидным в клинической практике. Например, 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 [4,5].

### Сравнительные данные по группам обследованных (результаты проведенного исследования)

Таблица 22 - Сравнительные результаты и показатели ОШ неврологических проявлений в пост COVID-19 периоде

Симптомы	Показатель ОШ	p-уровень
Нарушение/отсутствие вкуса и обоняния	ОШ 1,404 95% ДИ (CI) 0,912-2,162	p=0,000
Головная боль	ОШ 2,673 95% ДИ (CI) 1,722-4,419	p=0,001
Нарушение сна	ОШ 2,158 95% ДИ (CI) 1,361-3,422	p=0,001
Онемение/парестезии	ОШ 1,060 95% ДИ (CI) 0,540-2,078	p=0,000
Слабость в конечностях	ОШ 1,837 95% ДИ (CI) 0,982-3,436	p=0,054
Нарушение походки	ОШ 2,084 95% ДИ (CI) 0,854-5,084	p=0,000

Проведенные нами исследования показали, что при продолжающемся симптоматическом COVID-19 наиболее преобладают 6 неврологических симптомов.

Сравнительные результаты проведенного исследования показали, что среди групп обследованных развитие неврологических симптомов в пост COVID-19 периоде наблюдалось чаще всего лиц не вакцинированной группы: 70,5% против 45,5% у лиц вакцинированной группы. Наиболее частыми проявлениями в группе не вакцинированных лиц были головная боль: 49,9% (против 27,0% у вакцинированных), нарушение сна: 38,7% (против 22,6% у вакцинированных) и нарушение/отсутствие вкуса: 39,2% (против 31,4% у вакцинированных).

При сравнении расчет шансов развития неврологических проявлений в группах показал, что шанс развития головной боли в не вакцинированной группе в 2,6 раза выше, чем в вакцинированной группе (имеются статистически значимые различия). Шанс развития нарушений сна также в 2,2 раза выше в не вакцинированной группе (имеются статистически значимые различия). Также наблюдается и для развития чувства слабости в конечностях: в 1,8 раз выше в не вакцинированной группе (имеются статистически значимые различия). Шанс развития нарушений сна также выше в 1,4 раза в группе не вакцинированных (статистически значимых различий нет). Шансы развития остальных проявлений в пост COVID-19 периоде приблизительно равны.

Среди других проявлений неврологических нарушений являются психопатологические нарушения, которые наблюдались у 48,8% лиц не вакцинированной группы и 35,8% вакцинированной группы. Среди этих нарушений преобладали снижение памяти, депрессия, потеря концентрации/внимания, снижение умственной работоспособности, беспокойство и тревожность.

При сравнении расчет шансов развития психопатологических нарушений в группах показал, что шанс развития депрессии в не вакцинированной группе в 3,1 раза выше, чем в вакцинированной группе (статистически значимых различий нет). Шанс развития беспокойства и тревожности в 1,8 раза выше в не вакцинированной группе (имеются статистически значимые различия). Шанс развития снижения памяти в 1,6 раз выше в не вакцинированной группе (имеются статистически значимые различия). Шанс развития потери концентрации/внимания также выше в 1,1 раза в группе не вакцинированных (статистически значимых различий нет) (таблица 23).

Таблица 23 - Сравнительные результаты и показатели ОШ психопатологических проявлений в пост COVID-19 периоде

Симптомы	Показатель ОШ	р-уровень
Снижение памяти	ОШ 1,592 95% ДИ (CI) 1,035-1,372	p=0,028
Потеря концентрации/внимания	ОШ 1,05 95% ДИ (CI) 0,65-1,7	p=0,000
Снижение умственной работоспособности	ОШ 1,236 95% ДИ (CI) 0,747-2,046	p=0,000
Беспокойство и тревожность	ОШ 1,817 95% ДИ (CI) 1,057-3,124	p=0,029
Депрессия	ОШ 3,172 95% ДИ (CI) 1,831-5,495	p=0,000

Таким образом, мы выделяем следующие основные проявления постковидного синдрома, возникающие постоянно или волнообразно:

- болевые синдромы различной локализации (головные боли, миалгии, артралгии, дорсалгии);
- нарушения обоняния и вкусовые нарушения;
- когнитивные нарушения (нарушения памяти, расстройства концентрации внимания, дезориентация в пространстве и времени, снижение самооценки);
- психоэмоциональные расстройства (фобии, существенно повышенный уровень тревожности, панические атаки);
- выраженная астения, нарушения сна;
- вегетативные расстройства.

Рассмотрим некоторые из перечисленных выше проявлений постковидного синдрома и особенности ведения пациентов с данными нарушениями.

Таблица 24 - Карта рисков развития неврологических осложнений в пост COVID-19 периоде

Факторы	Возраст (лет)	Пол	Причины развития	Сроки после SARS-CoV-2	Методы коррекции
Проявления					
Заболевания опорно-двигательного	35-65	жен	- режим самоизоляции и карантина, гиподинамия и развитие избыточной	менее 12 нед	- изменение образа жизни - лечебная физкультура

аппарата и болевые синдромы			<ul style="list-style-type: none"> <li>– массы тела</li> <li>– отсутствие возможности получения полноценной медицинской помощи</li> <li>– непосредственное патогенное влияние вируса на нервную, мышечную и хрящевую ткани</li> <li>– активация цитокинами и хемокинами ноцицепторных сенсорных нейронов</li> <li>– аутоиммунное поражение нервных стволов, связочно-мышечного аппарата и суставов</li> <li>– выраженные психоэмоциональные расстройства</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– применение НПВС</li> <li>– миорелаксанты</li> <li>– витамины группы В</li> <li>– нуклеотиды</li> </ul>
Нарушения обоняния и вкуса	20-45	муж	<ul style="list-style-type: none"> <li>– поражение поддерживающих и стволовых клеток обонятельного эпителия</li> <li>– образование кальциевых микротромбов в сосудах, которые питают глию – клетки микроокружения нейронов, отвечающих за обоняние</li> </ul>	4-5 суток	<ul style="list-style-type: none"> <li>– обонятельный тренинг;</li> <li>– смазывание висков и переносицы ментоловым маслом;</li> <li>– использование ароматических ламп;</li> <li>– массаж переносицы, запястий, голеней ароматическими маслами;</li> <li>– использование свежевыжатого сока чистотела (интраназально по 1 капле в каждый носовой ход 3 раза в день);</li> <li>– вдыхание ароматов трав (смесь из ромашки, мяты, тмина, ландыша);</li> <li>– ингаляции (лимонно-эфирные, камфорно-ментоловые)</li> <li>– ингибиторы холинэстеразы, нуклеотиды и витамины группы В</li> </ul>
Астения	старше	муж	<ul style="list-style-type: none"> <li>– оксидантный стресс</li> <li>– энергодефицит</li> </ul>	более	<ul style="list-style-type: none"> <li>– оптимальный режим труда и отдыха;</li> </ul>

	60			1 месяца	<ul style="list-style-type: none"> <li>– диета с повышенным содержанием продуктов, содержащих триптофан в достаточной концентрации (бананы, мясо птицы, сыр, хлеб грубого помола);</li> <li>– продукты с повышенным содержанием витаминов группы В (печень, яйца) и витамина С</li> <li>– Цитофлавин (10,0 мл на 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней 1 раз в день с продолжением пероральной формы препарата - 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней)</li> <li>– Витамины группы В12</li> </ul>
Когнитивные нарушения	40-60 лет	муж жен	<ul style="list-style-type: none"> <li>– непосредственное поражение головного мозга вирусом SARS-CoV2 с развитием энцефалита или энцефаломиелита;</li> <li>– постреанимационные осложнения, синдром последствий интенсивной терапии или ПИТ-синдрома;</li> <li>– проявление цереброваск</li> <li>– ульярных заболеваний вследствие инфекции Covid-19 из-за эндотелиальной дисфункции, нарушения гемостаза, СВР и других факторов;</li> <li>– социальная изоляция и одиночество</li> </ul>	3-8 мес	Терапевтическая коррекция или назначение фармакологических препаратов
Тревожные, депрессивные расстройства и нарушение	Старше 60 лет	муж жен	<ul style="list-style-type: none"> <li>– тревога заражения и тяжелого течения заболевания, что приводит к устойчивому стрессу,</li> </ul>	14-90 дней	Нелекарственные и фармакологические методы воздействия: <ul style="list-style-type: none"> <li>–лечебная физкультура;</li> <li>–различные виды</li> </ul>

сна			<p>особенно при наличии хронических заболеваний;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– с необходимостью самоизоляции, резкое изменение привычного уклада жизни, угроза ухудшения финансового положения, резкое снижение двигательной активности;</li> <li>– состояние хронического стресса отрицательно влияет на функции иммунной системы, ухудшая течение хронических заболеваний</li> </ul>		<p>психотерапии (рациональная, телесно ориентированная, арт-терапия, групповая);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– релаксационные методики (аутогенная тренировка);</li> <li>– назначение лекарственных средств из группы анксиолитиков, антидепрессантов и нейролептиков, способствующих уменьшению (или редукции) соматовегетативных и других нарушений, обусловленных тревожной или депрессивной симптоматикой</li> </ul>
Вегетативные нарушения	15-50 лет	муж жен	<ul style="list-style-type: none"> <li>– гормональная перестройка, подростков в пубертатном возрасте;</li> <li>– изначальная лабильность вегетативной нервной системы;</li> <li>– хронические сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания</li> </ul>	1-3 мес	<p>Немедикаментозное лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– увеличение потребления жидкости в течение дня (2,5 л/сут) и соли (10–20 г/сут), особенно в первой половине дня;</li> <li>– избегание резких переходов в вертикальное положение из положения лежа, длительного пребывания в стоячем положении и воздействия высоких температур (баня, сауна, горячий душ или ванна);</li> <li>– рациональная физическая нагрузка;</li> <li>– ношение компрессионного белья;</li> <li>– исключение алкоголя</li> </ul> <p>Медикаментозная терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– мексидол (500 мг на 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно - 14 дней с</li> </ul>

					последующим пероральным приемом 250мг 3 раза в день - 2 месяца); – Актовегин по 2 таблетки 3 раза в день не менее 45 дней.
--	--	--	--	--	---

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 важную задачу современной медицины.

По данным наших исследований и наблюдений болевые синдромы у пациентов в пост COVID-19 периоде широко распространены: наиболее часто наблюдаются артралгии и миалгии различной локализации (у 30–88% пациентов); головные боли (до 85%) и боли в поясничной области (до 30% пациентов).

Успех ведения и эффективность терапии пациентов данной категории во многом зависит от грамотно проводимого медикаментозного лечения и физической реабилитации.

Согласно многочисленным данным, полученным из разных литературных источников, **нарушения обоняния и вкуса** отмечаются у 17–98% пациентов с подтвержденным COVID-19 [19,22].

Говоря о механизмах развития anosмии при COVID-19, изначально специалисты предполагали, что нарушение обоняния при коронавирусной инфекции возникает в результате повреждения обонятельного эпителия и гибели ольфакторных нейронов и, соответственно, носит сенсоневральный характер [24]. Более поздние исследования убедительно продемонстрировали роль в развитии anosмии также и рецепторов ACE2 и TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза).

В случае, когда нарушения обоняния после перенесенного COVID-19 существует более двух недель, необходимо проведение контроля обонятельной функции в динамике и применения медикаментозных и немедикаментозных средств для восстановления обоняния.

**Астенический синдром** является одним из наиболее частых среди длительно существующих симптомокомплексов у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 [37,38], нередко наблюдаясь в течение более 100 дней после первоначального инфицирования [38].

Для выявления астенического симптома были разработаны специальные опросники, которые содержали шкалу для субъективной оценки астении и шкалу общего астенического состояния.

Мы наблюдали пациентов трудоспособного возраста (39±15 лет) со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, и пожилых больных, у которых астенический синдром возник уже в начале заболевания (63,2% и 64,1% соответственно). Из них, у 50% пациентов моложе 70 лет астенические проявления отмечались через 1 месяц от начала заболевания; в 40% случаев - через 2 месяца. При этом, особенно тяжелые и выраженные проявления постинфекционной астении наблюдались у половины (52%) лиц старше 70 лет.

Ведение пациентов с астеническим синдромом в пост COVID-19 периоде основывается на создании оптимального режима труда и отдыха, введение в режим дня адекватных физических нагрузок, достаточно длительный отдых и смена обстановки, отказ от контакта с вредными воздействиями и ряд других мер.

В рационе питания такой категории пациентов необходимо вводить продукты с повышенным содержанием триптофана (бананы, мясо птицы, сыр, хлеб грубого помола), а также продукты с повышенным содержанием витаминов группы В (печень, яйца) и витамина С (шиповник, черная смородина, облепиха, клубника, цитрусовые, яблоки, салаты из сырых овощей и свежие фруктовые соки).

При выборе медикаментозных средств необходимо опираться на патогенетические механизмы формирования астенического состояния, развивающегося на фоне коронавирусной инфекции: оксидантный стресс, энергодефицит и другие. В частности, показано влияние комбинированного лекарственного средства Цитофлавина 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.

Частыми проявлениями в пост COVID-19 периоде являются **когнитивные нарушения**. Результаты исследований пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, показали, что 85,1% участников испытывали когнитивные нарушения, описывая их как «туман в голове». Чаще всего у пациентов наблюдалось снижение концентрации внимания (74,8%), проблемы в принятии решений (54,1%) и замедленность мышления (49,1%).

Анализ литературных источников показал схожую картину постковидных нарушений: у 47,1% госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом инфекции Covid-19 наблюдался хотя бы один симптом через 6–8 месяцев когнитивных нарушений после выписки из стационара, при этом, наиболее часто это были астения (21,2%) и нарушение внимания (44%). При этом, результаты проведенного Imperial College London (Англия) исследования 84 285 людей, перенесших коронавирусную инфекцию, свидетельствуют о том, что в ряде тяжелых случаев течения заболевания когнитивный дефицит может длиться месяцами; не исключается, что возникновение когнитивных нарушений у этих пациентов может быть сопоставимо с последствиями старения мозга на протяжении 10 лет [46].

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 нарушениях препаратами первой линии являются нейрометаболические средства с вероятным нейропротективным эффектом, тогда как при выраженном когнитивном дефиците базисную терапию составляют мемантин и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Мерами профилактики развития когнитивных нарушений в пост COVID-19 периоде являются применение немедикаментозных методов воздействия (физическая активность, когнитивный тренинг и правильное питание), которые особенно актуальны на начальных стадиях когнитивного дефицита. Это могут быть систематические упражнения по тренировке памяти, внимания и других мозговых функций, которые должны проводиться под руководством специалиста (обученного врача или нейропсихолога). Когнитивный тренинг помогает пациенту адаптироваться и частично преодолеть когнитивный дефект за счет сохранных функций и непосредственно влияет на морфофункциональные основы церебральных нейрорепаративных процессов.

## 11. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London 2020. [cited 2022 March 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. [PubMed] [Google Scholar]
2. Goyal DK, Mansab F, Naasan AP, Iqbal A, Millar C, Franklin G, et al. Restricted access to the NHS during the COVID-19 pandemic: Is it time to move away from the rationed clinical response? *Lancet Reg Health Eur.* 2021;8:100201. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100201 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022. [cited 2022 March 30]. Available from: <https://covid19.who.int/>. [Google Scholar]
4. Coronavirus (COVID-19) in the UK. 2022. [cited 2022 March 30]. Available from: <https://coronavirus.data.gov.uk/>. [Google Scholar]
5. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 6 January 2022. [cited 2022 March 30]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022>. [Google Scholar]
6. Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G, et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30 (3):328-335.
7. Hejazian SS, Sadr AV, Shahjouei S, Vemuri A, Abedi V, Zand R. Prevalence and determinants of long-term post- COVID conditions in the United States: 2022 behavioral risk factor surveillance system. *Am J Med.* 2024; 12(1): 99.
8. Yin Y, Guo Y, Xiao M, Chen Q, Long P, Wang X, et al. Health consequences among COVID-19 convalescent patients 30 months post-infection in China. *Zoonoses.* 2024;4(1).
9. Quaranta, V. N., Portacci, A., Dragonieri, S., Locorotondo, C., Buonamico, E., Diaferia, F., Iorillo, I., Quaranta, S., & Carpagnano, G. E. The predictors of long COVID in Southeastern Italy. *J. Clin. Med.* 2023;12(19):6303. doi: 10.3390/jcm12196303.
10. Saricaoglu EM, Cinar G, Azap A, Bayar MK, Tokay-Iskay C, Kutlayacakst S, Ibis S. Dark side of the COVID-19 pandemic; 'Long COVID.' *Infect Dis Clin Microbiol.* 2023;3:205-11. doi: 10.36519/idcm.2023.213.
11. Hill EL, Mehta HB, Sharma S, Mane K, Singh SK, Xie C, et al. Risk factors associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2: an N3C and NIH RECOVER study. *BMC Public Health.* 2023;23(1). doi: 10.1186/s12889-023-16916.
12. Marra AR, Souza Sampaio V, Cintho Ozahata M, Lopes Paixão da Silva R, Brito A, Bragatte M et al. Risk factors for long COVID among healthcare workers, Brazil, 2020–2022. *MedRxiv.* 2023.
13. Chelly S, Rouis S, Ezzi O, Ammar A, Fitouri S, Soua A, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in Tunisian population. *BMC Health Serv. Res.* 2023;23(1). doi: 10.1186/s12913-023-09463-y.
14. Wong MCS, Huang J, Wong YY, Wong GLH, Yip TCF, Chan RNY, et al. Epidemiology, symptomatology, and risk factors for long COVID symptoms: Population-based, multicenter study. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9. doi: 10.2196/42315.
15. Cui D, Wang Y, Huang L, Gu X, Huang Z, Mu S, et al. Rheumatic symptoms following coronavirus disease 2019 (COVID-19): A chronic post-COVID-19 condition. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(6).

16. Deepa KR, Mohandas B, Thayyil J, Nair MS, Rosh P, Kumar D. Incidence and probable risk factors of post COVID syndrome among COVID-19 patients in urban population of North Kerala: A 6 months cohort study. *Int J Community Med Public Heal.* 2023;10(5).
17. Asfandiyarova NS, Philippov E V., Dashkevich O V., Iakubovskaia AG, Moseichuk KA, Zhuravleva NS, et al. Risk factors for development of the post-COVID syndrome. *Clinician (Goa).* 2023;16(4).
18. Nair C V., Moni M, Edathadathil F, Appukuttan A, Prasanna P, Raghavan RP, et al. Incidence and characterization of post-COVID-19 symptoms in hospitalized COVID-19 survivors to recognize syndemic connotations in India: Single-center prospective observational cohort study. *JMIR Form Res.* 2023;7.
19. Babicki M, Kołat D, Kapusta J, Kalužińska-Kołat Ż, Jankowski P, Mastalerz-Migas A, et al. Prevalence and assessment of risk factors among Polish adults with post-COVID-19 syndrome: A12-month follow-up study. *Polish Arch Intern Med.* 2023;133(12).
20. Emecen AN, Keskin S, Turunc O, Suner AF, Siyve N, Basoglu Sensoy E, et al. The presence of symptoms within 6 months after COVID-19: A single-center longitudinal study. *Ir J Med Sci.* 2023;192(2).
21. Guliani A, Tandon A, Chakraborti A, Gupta PP. Predictors of post COVID complications in patients admitted with moderate to severe COVID symptoms: A single center, prospective, observational study. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2023;93(2).
22. Martínez-Ayala MC, Proaños NJ, Cala-Duran J, Lora-Mantilla AJ, Cáceres-Ramírez C, Villabona-Flórez SJ, et al. Factors associated with long COVID syndrome in a Colombian cohort. *Front Med.* 2023;10.
23. Alghamdi SA, Alfares MA, Alsulami RA, Alghamdi AF, Almalawi AM, Alghamdi MS, et al. Post-COVID-19 syndrome: Incidence, risk factor, and the most common persisting symptoms. *Cureus.* 2022;(11):e32058.
24. Helmsdal G, Hanusson KD, Kristiansen MF, Foldbo BM, Danielsen ME, Steig BÅ, et al. Long COVID in the long run—23-month follow-up study of persistent symptoms. *Open Forum Infect. Dis.* 2022;9:ofac270. doi: 10.1093/ofid/ofac270.
25. Philip KEJ, Buttery S, Williams P, Vijayakumar B, Tonkin J, Cumella A, et al. Impact of COVID-19 on people with asthma: A mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Respir. Res.* 2022;9:e001056. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001056.
26. Dryden M, Mudara C, Vika C, Blumberg L, Mayet N, Cohen C, et al. (2022). Post-COVID-19 condition 3 months after hospitalisation with SARS-CoV-2 in South Africa: A prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2022;10(9):e1247-e1256.
27. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat. Med.* 2022;28:1706–1714. doi: 10.1038/s41591-022-01909.
28. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine.* 2020;25:100484.
29. Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, et al. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa507.
30. Townsend L, Dyer AH, 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.
31. van den Borst B, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; 73(5):e1089.
32. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemat H, et al. Risk factors associated with long COVID syndrome: A retrospective study. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2021;46(6): 428-436.

33. Benedetto IG, da Silva RMC, Hetzel GM, Viana G da S, Guimarães AR, Folador L, et al. Impact of impaired pulmonary function on clinical outcomes in survivors of severe COVID-19 without pre-existing respiratory disease. *J Bras Pneumol.* 2023;49(3).
34. Bovil T, Wester CT, Scheel-Hincke LL, Andersen-Ranberg K. Risk factors of post-COVID-19 conditions attributed to COVID-19 disease in people aged  $\geq 50$  years in Europe and Israel. *Public Health.* 2023; 214:69-72.
35. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, et al. Post-intensive care syndrome: Its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg.* 2019;6(3):233–246.
36. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 condition. Vol. 74, *Annual Review of Medicine.* 2023: 55-64.
37. Nune A, Durkowski V, Titman A, Gupta L, Hadzhiivanov M, Ahmed A, et al. Incidence and risk factors of long COVID in the UK: A single-centre observational study. *J R Coll Physicians.* 2021; 51(4):338-343. doi:10.4997/JRCPE.2021.405.
38. Rescalvo-Casas C, Pérez-Tanoira R, Villegas RF, Hernando-Gozaló M, Seijas-Pereda L, Pérez-García F, et al. Clinical evolution and risk factors in patients infected during the first wave of COVID-19: A two-year longitudinal study. *Trop. med. infect.* 2023;8(7). doi:10.3390/tropicalmed8070340.
39. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100463.
40. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis.* 2020;99:485–488.
41. Liao B, Liu Z, Tang L, et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. *Int J Med Sci.* 2021;18(1):29–41.
42. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021;31:100683.
43. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. Long-COVID: A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID. *Thorax.* 2021;76(4):396–398.
44. 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.
45. Salmon D, Slama D, Broucker TD, et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with Persistent or Resurgent forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect.* 2020; 82(2): e1–e4.
46. Fernandez-de-Las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (post- acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2621.
47. Selvakumar J, Havdal LB, Drevvatne M, Brodwall EM, Lund Berven L, Stiansen-Sonerud T, et al. Prevalence and characteristics associated with post-COVID-19 condition among nonhospitalized adolescents and young adults. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3).
48. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6): 566-580.
49. Farah R, Al-Hawari H, Albtoush A, Nofal A, Hyasat TB, Abu Jabeh RAH, et al. Prevalence and risk factors of COVID-19 infection, mortality, and post-infection lung fibrosis in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2023;51(9).

**Қурманғалиев К.Б., Уразаева А.Б., С.С. Қурманғалиева**

**ФАКТОРЫ РИСКОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ  
СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ COVID-19  
(КАРТА РИСКОВ)**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Тираж: 30 экз. Формат: 1/5

Бумага офсетная

Типография «Nobel»

030000 Казахстан, г. Актобе, ул. Чернышевского, 134,

Эл. адрес: nobel-aktobe@mail.ru